

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1968 - N° 195

TITRE DE LA THÈSE

INFLUENCE DES SUBSTANCES ASSOCIÉES
AU COURS D'INTOXICATIONS A L'IMIPRAMINE

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 13 Décembre 1968
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Guy CATRIX

Ancien externe des Hospices Civils de LYON

né le 8 Novembre 1941

à LYON (2^e)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1968 - N°

TITRE DE LA THÈSE

INFLUENCE DES SUBSTANCES ASSOCIÉES
AU COURS D'INTOXICATIONS A L'IMIPRAMINE

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 13 Décembre 1968
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Guy CATRIX

Ancien externe des Hospices Civils de LYON

né le 8 Novembre 1941

à LYON (2^e)

PACIFIC MILITARY MEDICAL SERVICE
DE L'ÉTAT
L'ÉTAT - 1914

IMPULSION DES SUBSTANCES ASSOCIÉES
AU COURS D'HYGIÈNE A L'ÉPIDÉMIOLOGIE



Le service médical de l'armée et de la marine de l'État
et l'enseignement public de la médecine
pour obtenir le grade de docteur en médecine

GUY CATIX
Chaque année les élèves de l'École de l'État
et de la Faculté de Médecine
à LYON 69

---ooOoo---

P E R S O N N E L d e l a F A C U L T E
=====

Doyen Honoraire : M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.F. CIER

Assesseurs : M. M. LEVRAT
M. J. DORCHE

Conseiller Administratif : M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. TRILLAT - GARIN - GATE - SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET -
HERMANN - ROCHET - POLLOSSON - ENSELME - WERTHEIMER -
SARROUY - BANSSILLON - DECHAUME - LACROIX.

---ooOoo---

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTIUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaire
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie-Virologie-Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique et pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique d'Ophtalmologie
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumopathologie

../...

MM. J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la médecine
A. GUICHARD	Anatomie pathologique
P. GIRARD	Clinique neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
M. GIRARD	Clinique médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie médicale
P. GALY	Physio-Pathologie des voies respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique médicale infantile et Hygiène du premier âge
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique médicale infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie générale et pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique stomatologique
J. MARION	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
J. DORCHE	Matière médicale et Législation pharmaceutique
L. MANSUY	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J. F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de chirurgie cardiaque
M. PONT (1)	Séméiologie Médicale
J. TRAEGER	Clinique de Néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique gynécologique
G. FAUCON	Biologie médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie thérapeutique, climatologie et Ecologie sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie biologique et médicale
M. MAGNIN	Physiologie et Pathologie obstétricales
J. THIVOLET	Hygiène et action sanitaire et sociale
M. PLAUCHU (1)	Séméiologie et Médecine générale
J. FRANCILLON	Séméiologie chirurgicale
C. GIROD	Hystologie et Embryologie
R. MALLEIN (1)	Chimie analytique
C. DESPIERRES (1)	Médecine générale
M. JOUVET	Pathologie générale et expérimentale
R. GUILLET (1)	Chirurgie générale
X.....	Pathologie chirurgicale
X.....	Clinique obstétricale

.../..

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. E. ROMAN	Parasitologie
J. FEROLDI	Anatomie pathologique
R. MORET	Physique biologique
L. ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
J.P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du Travail
E. PINET	Electro-Radiologie
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANCOIS	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine légale
F. LARBRE	Pédiatrie
J. GRAS	Chimie biologique
R. MORNEUX	Médecine Générale
J.O. PEYRIN	Physique Biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. R. CREYSSEL	Chimie biologique
J. GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie générale
M. TOMMASI	Anatomie pathologique
P. BUFFARD	Electro-radiologie
E. LEJEUNE	Médecine générale et Thérapeutique
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
H. NAUSSAC	Maladies infectieuses
J. REBOUILLAT	Chirurgie générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
J.P. DELAHAYE	Médecin générale
R. DELEUZE	Anesthésiologie
M. GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine générale
D. FRIES	Médecine générale
R. GILLY	Pédiatrie
J. ROBERT	Médecine générale
A. BOUCHET	Anatomie
M. BETHENOD	Pédiatrie
D. GERMAIN	Immunologie, Sérologie, Hématologie
J.C. KALB	Pneumo-phtisiologie
J. SOUSTELLE	Chirurgie générale
J.J. VIALA	Médecine Générale
P. VINCENT	Bactériologie, Parasitologie, Virologie

.../...

MM. J. A. BERTRAND	Chimie biologique
G. MARET	Chirurgie générale
J. VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
L. C. CHOLLAT	Electro-radiologie
J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie infantile
J. BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-Chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-radiologie
H. DEJOUR	Orthopédie et traumatologie
G. MOULIN	Dermato-Vénérologie
M. PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-Phtisiologie
P. PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
A. MORGON	Oto-Rhino-Laryngologie
M. P. RAVAUT	Ophtalmologie
J. MOTIN	Anesthésiologie
J. PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
J. L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
J. C. CZYBA	Histologie et Embryologie
M. CABANAC	Physiologie
R. TOURAINE	Pneumo-Phtisiologie
A. BEL	Médecine générale et Thérapeutique
F. CHARVET	Gynécologie - Obstétrique
M. MAYER	Cancérologie
G. BRAILLON	Anatomie et chirurgie générale
H. VILLIERS	Chirurgie générale
P. LOUISOT	Chimie biologique et chimie des explorations
J. COURJON	Neuro-Psychiatrie fonctionnelles
J. LAIR	Stomatologie
Mme A. PINET	Electro-radiologie
B. SCHOTT	Neuro-psychiatrie
M. DUMONT	Obstétrique
A. NOTTER	Gynécologie-Obstétrique
M. DEVIC	Médecine générale

.../..

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. J. FAVRE-GILLY	Hématologie
G. RIFFAT	Hygiène
M. ROLLET	Pharmacie galénique
C. BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. R. HUGONNIER	Ophthalmologie
G. ALLEGRE	Neuro-chirurgie
A. GARDE	Médecine générale
R. FAYSSE	Orthopédie
J. GAILLARD	Oto-Rhino-Laryngologie
A. PERRIN	Médecine générale
J. NORMAND	Médecine générale
A. MOUNIER-KUHN	Chirurgie générale
J.L. CHASSARD	Electro-radiologie
R. GARMIER	Obstétrique
P. DUMAS	Stomatologie
J. SCHNEPP	Orthopédie
G. NOEL	Médecine générale

-----oooOooo-----

Examineurs de la Thèse :

Président : M. le Professeur L. ROCHE

Assesseurs : M. le Professeur FAUCON
M. le Professeur Ag. DELAHAYE
M. le Professeur Ag. J. MOTIN

-----oooOooo-----

= A mon père, à ma mère

= A mes frère, soeur et belle-soeur

= A mes amis et à tous ceux qui me sont chers

Ce travail leur est dédié

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur L. ROCHE

C'est dans son service qu'il marque
de sa haute personnalité que nous avons travaillé et
appris durant 4 ans.

Nous sommes très honoré qu'il ait
accepté la présidence de notre Jury.

Qu'il nous permette de lui apporter
le témoignage de notre profonde et respectueuse gratitude.

A nos Juges

Monsieur le Professeur FAUCON

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de nous juger.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur Agrégé DELAHAYE

Nous lui sommes profondément reconnaissant d'avoir accepté de participer à notre Jury.

Qu'il soit assuré de notre déférente gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé J. MOTIN

A maintes reprises, nous avons pu bénéficier de ses connaissances étendues aussi bien en réanimation qu'en toxicologie.

Nous sommes fier d'être de ses élèves. Nous le remercions d'avoir accepté d'être notre Juge et l'assurons de notre respectueux dévouement.

Monsieur le Docteur J.C. EVREUX

C'est à lui que nous devons le sujet de ce travail. Il a su nous conseiller avec gentillesse et dévouement tout au long de cette préparation.

Nous lui sommes profondément reconnaissant et l'assurons de notre respectueux dévouement.

Madame le Docteur PEQUERIAU

Elle a contribué activement à ce travail.

Qu'elle veuille trouver ici l'expression de mes hommages respectueux.

A mes conférenciers d'externat et d'internat :

M. MICHEL

P. LAGEZE

A nos Maîtres d'externat :

Professeur MALLET-GUY P.

Professeur DESJACQUES

Professeur ROCHE L.

Professeur GALY P.

Professeur BETHENOD

Professeur VACHON A.

A tous mes camarades d'externat.

I N T R O D U C T I O N

---oo0oo---

La thérapeutique des différents syndrômes psychiatriques a connu, depuis le début du siècle, une véritable révolution marquée par l'apparition des médicaments du système nerveux central, soit à type de dépresseurs, soit à type de stimulants.

Plusieurs familles médicamenteuses ont pu être ainsi individualisées (3) :

1) d'une part, dans le groupe des dépresseurs du système nerveux central, se détachent - d'abord les HYPNOTIQUES parmi lesquels les barbituriques occupent une place prépondérante; leur découverte remonte en 1903 avec l'individualisation du Barbital (Véronal) par FISHER et Von MEHRING;

- ensuite les NEUROLEPTIQUES individualisés par DELAY (1956) (1) et dont les critères d'efficacité ont été codifiés par DENICKER (1) (action psychosédative à type d'indifférence; action inhibitrice à l'égard de l'agitation, de l'excitation et de l'agressivité; action réductrice des troubles psychotiques).

Dans ces groupes se classent :

- a) les dérivés de la phénothiazine dont le chef est la Chlorpromazine (LARGACTIL);
- b) les dérivés du thioxanthène dont l'élément majeur est le Chlorprothixène;
- c) les dérivés des Butyrophénones dont le type est l'Halopéridol;
- d) la Réserpine enfin.

- et pour terminer, les TRANQUILISANTS avec le Procalmadiol et N'Oblivon comme chefs de file.

2) d'autre part, parmi les stimulants, les PSYCHOANALEPTIQUES représentent le groupe le plus important parmi lesquels s'individualisent :

- les Psychotoniques ou Stimulants de la vigilance et de l'activité intellectuelle avec les amphétamines comme chef de groupe;

- les Thymoanaléptiques ainsi désignés par leur action élective sur l'humeur : ces derniers, encore appelés antidépresseurs englobent les inhibiteurs de la Mono-amino-oxydase et une série de corps chimiquement voisins dérivés de l'iminodibenzyle (imipramine, triméprimine) du dibenzocyclohéptadiène et de l'iminostilbène (opopramol).

Leur emploi de plus en plus fréquent, leur utilisation chez des malades psychiatriques ou autres, ont contribué largement à l'étude des intoxications chroniques et aiguës et ouvert ainsi la voie à une nouvelle spécialité clinique et thérapeutique.

Depuis une dizaine d'années, de nombreux travaux y ont été consacrés; d'abord limités aux Barbituriques (4) (HOLZMANN et SPULKER, 1942 : intoxication aiguë au véronal; HEGGLIN en 1943 : intoxication à l'alonal) puis étendus à toutes les familles médicamenteuses, en particulier l'imipramine et ses dérivés qui ont bénéficié des travaux français de GAULTIER et FREJAVILLE en particulier.

Si les intoxications (chroniques et aiguës) ont suscité de nombreux travaux dans le monde entier, ceux-ci n'ont concerné, le plus souvent, que des intoxications pures, c'est-à-dire n'envisageant que chaque classe de médicaments.

Cependant, avec la multiplicité des produits et le développement de la neuropsychiatrie, ces intoxications ont, alors, concerné plusieurs familles de médicaments.

Si certaines associations sont bien connues, par exemple, les dérivés de l'iminodibenzyle et les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase, la plupart sont le plus souvent méconnues du fait de la pauvreté, voire l'absence des publications mondiales concernant ces associations.

Le but de ce travail sera donc l'étude de ces associations; nous avons pris comme médicaments de base les dérivés de l'iminodibenzyle et nous chercherons à préciser les retentissements clinique et thérapeutique que peuvent avoir les associations avec les Barbituriques, Phénothiazines et Tranquillisants en particulier.

Après un bref rappel des données pharmacologiques, chimiques et métaboliques, nous envisagerons les données cliniques des intoxications aiguës. Dans un deuxième chapitre nous exposerons nos études personnelles basant sur 50 observations

---ooo0ooo---

= CHAPITRE PREMIER =

--oOo--

- Rappel pharmacologique et toxicologique des différentes -

- familles médicamenteuses -

--oOo--

Chapitre indispensable à la compréhension de cette étude, il aura pour toile de fond, d'une part l'imipramine, d'autre part les barbituriques, les neuroleptiques et les tranquillisants.

A - IMIPRAMINE et DERIVES.

I) - Historique

Si l'imipramine est une substance qui a été synthétisée dès 1954 aux Laboratoires GEIGY de Bâle, c'est KUHN (5) qui, en 1957, a montré son efficacité dans le traitement des états dépressifs.

Depuis, de nombreux travaux y ont été consacrés parmi lesquels il faut signaler :

- SCHINDLER (6) en 1960, isole les 2 hydroxy-imipramine.
- puis HERMAN et PULVER (7) mettent en évidence .

le glucuronide de ce métabolite, puis la desmethyl-imipramine et l'hydroxydesmethyl-imipramine.

- SULSER (8) montre que l'action de l'imipramine comme antidépresseur est due à une action antirésérpinique par l'intermédiaire de son principal métabolite : desméthyl-imipramine.

- GILETTE et Collaborateurs (9) confirment la démethylation de l'imipramine en un produit actif : la desmethyl-imipramine ou DMI.

- DINGELL, SULSER et GILETTE (9) comparant chez différentes espèces le métabolisme in vivo et in vitro de l'imipramine, remarquent que son siège est essentiellement hépatique et qu'il est étroitement soumis à l'action des enzymes microsomiques dont le cofacteur principal est le NADPH+ H (autrefois TNP).

- BICKEL et BAGGIOLINI (10) établissent le tableau des différents dérivés de l'imipramine chez l'homme.

- enfin, FREJAVILLE et GAULTIER (11) ont publié deux fois cents observations d'intoxication imipramique.

II) - Métabolisme (12)

a/ Structure chimique

L'élément de base est représenté par le N (gamma diméthyl-aminopropyle) iminodibenzyl ou imipramine (Tofranil).

De cette structure initiale, ont pu être individualisés certains dérivés dont la desmethyylimipramine (Pertofran) et la trimeprimine (Surmontil).

Ces dérivés de l'iminodibenzyle présentent certaines analogies structurales avec les dérivés du dibenzocyclohéptadiène, analogies qui font que leurs propriétés pharmacologiques sont très voisines; parmi ces derniers, on individualise l'amitriptyline (Laroxyl, Elavil).

b/ Répartition dans l'organisme

Il ressort des différentes études, en particulier de celles de HERMAN et PULVER (7) sur l'intoxication aiguë, que la concentration myocardique est le double de celle du muscle strié; les concentrations cérébrale et rénale sont deux fois supérieures à la concentration myocardique.

De plus, le taux plasmatique, remarquablement bas, suggère une rapide disparition de l'imipramine du sang circulant due à sa grande affinité tissulaire.

c/ Transformation dans l'organisme

Dès son absorption, l'imipramine subit différentes transformations qui aboutissent à la formation d'un grand nombre de métabolites.

Deux grandes voies métaboliques sont connues :

- Hydroxylation d'un des cycles benzéniques qui permet la formation du métabolite I (hydroxyimipramine) dont la glycuronoconjugaison aboutit au métabolite II.

- Déméthylation qui donne naissance au métabolite III (déméthylimipramine ou DMI) qui peut lui-même être déméthylé et donner naissance au métabolite VI (N-iminodibenzyle).

C'est la voie métabolique primordiale, confirmée par la prépondérance du métabolite IV et de son précurseur biochimique : le métabolite III.

- Enfin, dernière possibilité : Hydroxylation et déméthylation aboutissant au métabolite IV dont l'origine est double et dont l'aboutissant sera le métabolite V par glyconojugaison.

Cette transformation, en particulier la déméthylation (voie principale) a bien été étudiée par BICKEL et BAGGIOLINI qui constatent que l'imipramine desméthylée est neuf fois plus active que l'ensemble des enzymes assurant la dégradation de l'imipramine.

d/ Elimination

L'imipramine et ses dérivés sont éliminés en grande partie par le rein et dans une proportion faible en regard de la dose administrée; l'explication est fournie par la fixation tissulaire importante et rapide, le taux plasmatique imipraminique faible en étant la conséquence.

En dehors de cette élimination urinaire, il faut signaler une excrétion pulmonaire limitée et il existe un certain métabolisme intestinal.

Parmi les nombreux travaux consacrés à cette élimination, on retiendra l'étude récente de CHIRSRIANSEN Je et Collaborateurs (13) qui utilisèrent de l'imipramine radio-active

Ils constatèrent que :

- 43% de l'activité administrée apparaît dans les urines pendant les premières 24 heures.

- 72% au cours des premières 72 heures.

La répartition dans les différentes fractions de l'urine révèle que 15% sont non conjugués, 35% conjugués après extraction enzymatique et 23% restent dans l'urine non extractibles.

Les résultats chromatographiques montraient la présence de 11 taches dont 9 étaient radioactifs; parmi ces dernières, 5 ont été identifiées comme étant des métabolites de l'imipramine.

CRAMMER et SCOTT (1956) ont étudié les dérivés hydroxyiminodibenzyles dans les urines de malades traités par l'imipramine, ceux-ci sont retrouvés dans l'étude de CHRISTIANSEN.

Des 6 taches non identifiées, on admet que 4 d'entre elles peuvent être assimilées à des dérivés de l'imipramine et les deux dernières à des artefacts.

Dé tous ces dérivés, le métabolite IV est de loin le plus abondant puisqu'il en représente la moitié.

III) - Pharmacologie

Rapidement absorbés par la voie digestive, combinés avec des protéines dans le sang et transportés vers les tissus où ils sont stockés rapidement, les dérivés imipraminiques d'après RASMUSSEN (14) sont doués de multiples actions :

a) Effet anticholinergique d'où sécheresse de la bouche, baisse de l'accomodation, tachycardie et tendance à la constipation.

Des travaux expérimentaux pratiqués chez l'animal, ont montré une réduction de la sécrétion gastrique, en particulier, la production acide.

L'imipramine et l'amitriptyline sont également responsables de modifications identiques à celles engendrées par la scopolamine .

b) Effets antihistaminique, antisérotonique et antirésérpinique.(15, 16, 17, 18,21, 33).

c) Effet sur le système sympathique et ceci par la desmethy-imipraminique qui est le produit actif, en potentialisant les contractions produites par la noradrénaline grace à l'inhibition de la destruction des catécholamines (11).

Pour SIMON (19), ces actions se manifestent dans différents domaines :

1°) - Système nerveux central

* L'administration de faibles doses d'imipramine entraîne peu de modifications évidentes du comportement des animaux; on observe cependant une hyperréactivité aux stimuli extérieurs, difficiles à objectiver.

A doses fortes, apparaît une action légèrement sédatrice avec diminution de l'exploration mais cette action de type psycholeptique ne s'accompagne jamais de catalepsie quelle que soit la dose.

Aux doses toxiques, les animaux meurent après une phase de convulsions.

* Les effets chez l'animal normal sont donc peu démonstratifs et c'est pour cette raison que les pharmacologues ont cherché à utiliser des modèles expérimentaux de dépression et en particulier la dépression évidente induite chez les animaux par la réserpine : ce neuroleptique entraîne une sédation profonde avec hypothermie, ptose des paupières et catalepsie, effets auxquels l'imipramine s'oppose remarquablement.

* Il est également possible de mettre en évidence un antagonisme de l'imipramine vis-à-vis de la catalepsie provoquée par les neuroleptiques phénothiazines.

* L'imipramine s'oppose aux effets centraux des parasympathicomimétiques; on utilise surtout la Trémorine qui provoque, chez l'animal, des tremblements d'origine centrale

et un certain nombre de phénomènes cholinergiques d'origine périphérique tels que diarrhée, sueurs, larmoiement; tous ces phénomènes, centraux et périphériques, sont prévenus par l'administration préalable d'imipramine.

* Enfin, lorsqu'on découvrit que l'imipramine potentialisait et prolongeait tous les effets de l'amphétamine, cette potentialisation d'un stimulant par une autre substance présumée stimulante fut considérée fort satisfaisante pour l'esprit. Malheureusement, il vient d'être démontré qu'il s'agit d'un mécanisme hépatique et non central : en effet, l'imipramine inhibe partiellement les systèmes enzymatiques des microsomes hépatiques chargés de la dégradation de l'amphétamine, celle-ci détruite moins rapidement, exerce des effets plus puissants et plus prolongés car son taux sanguin se maintient élevé et sa concentration au niveau cérébral est par conséquent, augmentée.

2°) - Système nerveux autonome

* Système nerveux sympathique.

L'action de l'imipramine à ce niveau est complexe :

§ A doses faibles, elle se comporte comme un sympathomimétique indirect d'un type particulier. On observe en effet une potentialisation des effets de la noradrénaline et une stimulation des nerfs sympathiques; mais l'imipramine est un antagoniste des sympathomimétiques indirects du groupe de la Tyramine qui agissent par libération de noradrénaline. Ces faits s'expliquent par une inhibition du recaptage des catécholamines (ré-uptake) et ceci par l'imipramine.

On sait, en effet, que la stimulation sympathique entraîne une libération de médiateurs (essentiellement de la noradrénaline) qui arrivent au contact des récepteurs adrénergiques. Une petite partie est détruite par la C.O.M. (écho-O-méthyl-transférase) mais la plus grande partie (90° environ) retourne dans les lieux de stockage situés au niveau de la terminaison nerveuse adrénergique d'où une économie importante.

Si l'on empêche cette rentrée de noradrénaline, il en reste donc une quantité plus importante au niveau des récepteurs, expliquant ainsi la potentialisation des effets de la stimulation du sympathique. Ce mécanisme de captage étant bloqué par l'imipramine, la quantité de noradrénaline présente aux niveaux des récepteurs est plus importante et l'action plus forte.

Les sympathomimétiques indirects du type Tyramine voient leurs effets supprimés : pour agir, ils doivent, en effet, pénétrer dans les terminaisons nerveuses afin de faire sortir de la noradrénaline; mais le mécanisme actif par lequel ils traversent normalement de l'extérieur vers l'intérieur la membrane de la terminaison nerveuse sympathique est le même que celui qui permet la rentrée de noradrénaline. Sous l'influence de l'imipramine qui bloque ce mécanisme, l'entrée des substances du type Tyramine dans la terminaison nerveuse est empêchée et leurs effets sont supprimés.

§ A doses fortes, l'imipramine exerce à la périphérie une action adénolytique par blocage des récepteurs qui deviennent inexcitables, responsables d'effets secondaires. Elle ne semble pas intervenir au niveau du système nerveux central.

*Système nerveux parasympathique:

L'imipramine exerce des effets parasympatholytiques par blocage des récepteurs, cette action expliquant des effets secondaires "atropiniques". L'imipramine s'oppose également à certains effets de l'acétylcholine (effets tensionnels, action sur les organes isolés) et à l'hypersalivation induite par la pilocarpine.

3°) - Autres actions

L'imipramine exerce des effets antihistaminiques et antisérotiniques périphériques très discrets.

A doses fortes, l'imipramine exerce des effets toxiques sur le coeur avec apparition de troubles de repolarisation et surtout de la conduction.

Pour FREJAVILLE (11) ces troubles seraient dus à une action acétylcholinomimétique entraînant un ralentissement de la conduction, non pas au niveau du tissu nodal, mais à la jonction neuromusculaire.

Ces différentes propriétés ont donc été confirmées par de nombreux travaux mais ils sont insuffisants pour expliquer les modifications cardiaques au cours des intoxications.

Cependant, on sait qu'il existe une action cardiaque "directe", ce dont témoignent d'une part les modifications

électrocardiographiques spécifiques et d'autre part son observation sur les organes isolés; action se traduisant par des modifications de la contractilité cardiaque, parfois augmentée aux faibles doses, mais toujours diminuée aux fortes doses et responsable d'une hypotension dont l'origine cardiaque est attestée par la chute du débit cardiaque, les conséquences tensionnelles de celle-ci étant, en partie, corrigée par une vasoconstriction réflexe et probablement d'une vasodilatation coronarienne dont l'influence sur le débit coronaire s'oppose à la diminution du débit cardiaque.

Cependant, leur utilisation peut être gênée par certains EFFETS SECONDAIRES que l'on peut subdiviser en quatre groupes :

- liés à la nature même de la maladie traitée

Parfois méconnus, ces effets sont liés à l'efficacité de l'action antidépressive de l'imipramine et peuvent se rencontrer avec tous les antidépresseurs et aussi sous l'influence des électrochocs.

Il faut distinguer :

* Le risque du suicide : il existe en effet une période pendant laquelle l'imipramine lève l'inhibition psychomotrice avant d'avoir exercé une action nette sur les autres symptômes dépressifs, les malades retrouvant alors l'initiative et le courage dont l'absence ne leur permettait pas le passage à l'acte suicidaire.

* L'inversion de l'humeur : surtout dangereuse chez les sujets traités en cure ambulatoire.

* L'apparition d'un délire chez les sujets psychotiques.

Ces risques peuvent être très réduits si l'on associe un neuroleptique sédatif type la Lévo-prémazine (NOZINAN).

- liés aux effets centraux de l'imipramine

Les manifestations neurologiques bien décrites par DELAY et DENICKER, sont assez fréquentes; elles sont cependant moins impressionnantes que celles provoquées par les neuroleptiques.

On observe surtout des tremblements (tiers des cas) qui peuvent affecter différents types : le plus souvent il s'agit de trémulations fines et rapides de mains et de la langue rappelant les manifestations de l'émotion; ce sont parfois des tremblements de repos, de rythme plus lent, avec mouvements d'émiettement des doigts mais sans hypertonie musculaire.

Une dysarthrie est fréquemment rencontrée. Ce syndrome tremblements-dysarthrie s'estompe lorsqu'on réduit la dose.

- liés aux effets de l'imipramine

L'action anticholinergique est responsable des troubles les plus fréquents :

- % sécheresse de la bouche
- % tachycardie
- % sueurs abondantes surtout nocturnes avec bouffées de chaleur
- % troubles de convergence avec difficulté de lecture
- % constipation cédant habituellement aux laxatifs banaux
- % rétention d'urines.

Ces deux derniers effets doivent être systématiquement suspectés car les mélancoliques se plaignent peu de ces malaises physiques et il importe de ne pas laisser évoluer ces malades vers un iléus paralytique ou une rétention complète d'urines.

On note également assez souvent, une hypotension souvent orthostatique qui semble en rapport avec l'action adrénolytique alfa. La néosynéphrine ou l'héptaminol peuvent être utilisés, mais si l'on met en oeuvre une posologie importante, surtout par voie injectable, il est préférable de garder les malades au lit.

Enfin, surtout chez des sujets possédant des antécédents cardiaques, des troubles de conduction peuvent apparaître; une surveillance électrocardiographique permettra dans ces cas d'interrompre à temps le traitement.

- liés aux associations avec d'autres médicaments

L'association avec un IMAO est formellement contre-indiquée (LOVELESS) (2); des accidents mortels ayant été signalés. La symptomatologie de ces accidents sont très polymorphes et le mécanisme mal élucidé. Mais l'on doit à la vérité, dire que ces accidents sont exceptionnels.

Les autres associations sont nettement moins dangereuses : il a été signalé des potentialisations de divers médicaments, en particulier Amphétamine et Barbituriques; l'imipramine exerce en effet une action inhibitrice discrète sur les systèmes oxydants des microsomes hépatiques chargés de la détoxification de nombreux médicaments.

Enfin, il ne semble pas souhaitable d'associer Réserpine et imipramine, cette dernière substance inhibant chez l'animal, la plupart des effets du neuroleptique.

IV^o) - Intoxications aiguës

Avec l'utilisation de plus en plus fréquente et variée des produits médicamenteux, les observations d'intoxications concernent avant tout l'imipramine et les substances voisines.

Les symptômes observés sont les suivants :

A/ d'une part, un coma vigil de courte durée, voire l'absence de coma, avec hyperreflexie, mydriase, convulsions pouvant, au maximum, simuler une épilepsie (14,20,22,23,31,32).

Il n'existe pas de signes neurologiques en foyer. Enfin, on note des modifications de l'electrogénèse caractérisées par une relative discrétion des perturbations se manifestant :

- soit par un ralentissement d'activité
- soit par des rythmes sporadiques et diffus
- soit par un aspect irritatif

B/ d'autre part, une dépression respiratoire qui peut demander une assistance respiratoire (14).

C/ enfin et surtout, des manifestations cardiovasculaires concernant trois catégories : (20, 12, 22,23,11,35)

a) Troubles tensionnels constants (20,12; 22).

Il s'agit le plus souvent d'une hypotension soit modérée, manifestation retrouvée dans de nombreuses intoxications, soit profonde, réalisant un véritable collapsus nécessitant une thérapeutique précoce et intensive.

Il peut être isolé ou associé à d'autres manifestations cardiovasculaires.

A côté de cette hypotension, quelques cas d'hypertension ont pu être notés.

b) Troubles de l'excitabilité se manifestant par une accélération du rythme et la tachycardie sinusale en est la conséquence majeure et la manifestation la plus fréquente;

les autres manifestations sont exceptionnellement rencontrées et nous ne ferons que les citer : leur point de départ peut être aussi bien supraventriculaires (arythmie sinusale, fibrillation auriculaire, tachycardie paroxytique supraventriculaire) que ventriculaire (extrasystolie ventriculaire mono ou polymorphe préluant souvent à une tachycardie ventriculaire).

Ces manifestations sont le plus souvent l'apanage de l'amitriptyline.

A noter que la quinidine ou procainamide sont à rejeter en raison de leur rôle dépresseur du myocarde.

c) Troubles de conduction.

S'il peuvent concerner l'étage auriculaire ou auriculoventriculaire, les manifestations les plus fréquentes concernent avant tout l'étage ventriculaire : tous les aspects peuvent se voir depuis le simple élargissement de QRS (aspect le plus fréquent) jusqu'aux blocs de branches complets gauche et droite.

Ces anomalies peuvent aboutir à un arrêt cardiaque, parfois réversible par le massage externe ou la stimulation électrique, ou responsable de la mort en l'absence d'autres signes extracardiaques.

Leur présence est toujours un signe de mauvais pronostic d'autant que la thérapeutique est souvent difficile.

Il en ressort que, de toute cette symptomatologie toxique en dehors des manifestations neurologiques très accessibles à la thérapeutique, ce sont les manifestations cardiovasculaires qui représentent le danger de l'intoxication imipraminique et le cauchemar de tout médecin.

B - BARBITURIQUES.

I) - Historique (4)

C'est à FISHER et VON MEHRING que l'on doit, en 1903, la synthèse de l'acide barbiturique; c'est également en 1903 que le premier cas d'intoxication a été décrit.

Du fait de la multiplicité et, en conséquence, du nombre d'intoxications, de nombreux travaux leur ont été consacrés :

- 1942, HOLZMANN et SPULHER ont décrit une tentative de suicide au véronal (r)
- 1943, HEGGLIN, intoxication à l'alonal (r)
- 1950, KIRKEGAARD et NOREGAARD : étude sur 50 cas d'intoxication barbiturique
- 1956, RITTER.

II) - Métabolisme

a) structure chimique (24,25,4)

Ce sont des uréides à chaîne fermée, dérivant de la combinaison de l'urée avec l'acide malonique :

Ce sont des produits peu solubles dans l'eau, solubilisés par addition de soude ou d'ammoniac.

Suivant leur durée d'action, on les classe en :

- barbituriques à action longue type gardénal (r) ou véronal (r).

- barbituriques à action moyenne type sonéryl (r) ou eunoctal (r).

- barbituriques à action courte type nembutal (r) ou imménoctal (r).

De plus, ils peuvent être associés à d'autres éléments tels la caféine (ophtalidon r) ou aux alcaloïdes de la belladone (alepsal r, bellergal r, belladénal r, etc..).

b) destinée dans l'organisme

L'absorption commence dans l'estomac et se continue dans le grêle; elle est maximum deux heures après l'ingestion et diminue progressivement pour se fixer à un taux deux à trois fois moins élevé.

Dans le sang, la concentration est deux fois plus élevée sur les globules rouges que dans le plasma.

La majeure partie des barbituriques est à l'état libre; le reste étant fixé sur certaines protéines plasmatiques.

Le toxique diffuse dans l'ensemble de l'organisme se fixant avec prédilection, en raison de son affinité pour les graisses, sur les lipides du système nerveux, sur le foie (où certains sont catabolisés), sur le tissu cellulograisieux où se produisent un stockage puis une redistribution secondaire.

La pénétration cellulaire des barbituriques est en relation avec l'état acidobasique du sujet : en effet, les barbituriques sont des acides faibles qui se dissocient lorsque le PH ambiant augmente et, au contraire, gardent leur forme moléculaire si le PH devient acide; or la perméabilité de la membrane est plus élevée pour la portion non ionisée que pour la portion ionisée.

Il en résulte donc, qu'en état d'acidose, la pénétration sera plus importante donc l'intoxication plus grave.

L'élimination se fait essentiellement par voie rénale au moins pour les barbituriques d'action longue; une faible partie est catabolisée par le foie.

On retrouve la majeure partie du barbital et une grande quantité de phénobarbital dans les urines sous forme sulfo et glycuconjuguée.

Cette élimination est lente : maximum en 48 heures, ils sont filtrés par les glomérules puis réabsorbés à 80-90%.

L'alcalinisation diminue leur réabsorption d'où l'utilisation des solutés bicarbonatés dans le traitement des intoxications aiguës.

III) - Pharmacodynamie

Différents points d'impact sont reconnus pour l'action des barbituriques :

a) le système nerveux

. aux doses thérapeutiques (de l'ordre du centigramme ou décigramme) ils entraînent en 20 à 60 minutes un sommeil profond avec diminution de l'excitabilité.

. à doses plus élevées (de l'ordre du gramme) ils se comportent comme des anesthésiques généraux touchant la moëlle.

. à doses massives, ils inhiberaient les centres végétatifs bulbaires, se comportant ainsi comme des poisons mortels.

Ils agissent en élevant la chronaxie des centres nerveux.

En plus, ils sont hypothermisants et ont une action vagolytique sauf les thiobarbituriques qui seraient vagomimétiques.

b) appareil cardiovasculaire sur lequel ils ont une action dépressive en déprimant les réflexes vasomoteurs de la

de la pression sanguine et du tonus vasculaire donc hypotension. Il existerait, en outre, une augmentation des résistances périphériques.

c) PH sanguin qui est abaissé et ils peuvent ainsi engendrer une acidose.

Certains effets secondaires peuvent être notés :

- aux doses normales, si le sujet ne peut s'endormir, possibilité d'euphorie ou confusion; s'il existe des troubles psychiques ou des douleurs vives, possibilité d'agitation et de délires.

- effets au réveil, surtout avec les barbituriques d'action prolongée et on note des malaises généraux, lassitude, vertiges, nausées, diarrhée, phobies et troubles mentaux légers.

- possibilité d'accoutumance.

- allergie avec érythèmes scarlatiniformes ou morbiliformes, oedèmes localisés, dermites érythémateuses ou bulleuses.

- porphyrie aiguë chez les sujets sensibles.

- accidents sanguins avec leucopénie, thrombocytopénie, anémie mégaloblastique et agranulocytose.

IV) - Intoxication aiguë

Sa toxicité est variable suivant la nature du produit et la sensibilité du sujet : dose létale : 1 à 1,5 g.

Du point de vue symptomatologique, on note :

a) Système nerveux

. précoma qui survient quelques minutes après l'ingestion, avec lassitude croissante et torpeur, aboutissant au coma en 20 à 30 minutes.

Autre aspect voisin de l'ivresse éthylique avec agitation, vertiges, incohérence de gestes et paroles, puis le sujet tombe ivre-mort : c'est l'ivresse barbiturique.

Possibilité de convulsions et de vomissements.

. Coma constitué avec faciès vultueux, sueurs, mydriase inconstante, respiration ample et bruyante avec possibilité d'irrégularité et de pauses; corps inerte et flasque.

L'examen neurologique montre une inconscience complète, une hypotonie musculaire et une areflexie tendineuse.

Nuque souple, pas de signes en foyer ou de signes méningés; réflexes cornéens et du voile abolis.

En outre, il existe des troubles de déglutition et la perte de succion est considérée comme un signe agonique.

Enfin, il existe des troubles sphinctériens habituels dans les comas profonds : rétention urinaire surtout.

b) . appareil respiratoire avec

. modification du rythme respiratoire qui est lent, bruyant, stertoreux, entraînant une dyspnée systématisée type CHEYNES-STOKES ou KUSSMAUL.

. encombrement de tout l'arbre respiratoire due à la diminution voire l'abolition du réflexe pharyngien de la degglutition ayant entraîné une bronchite diffuse ou un OAP ou atelectasies et infection.

c) appareil cardiovasculaire avec effondrement de la pression sanguine et apparition de troubles electrocardiographiques.

Ce retentissement a bien été codifié dans la thèse de VEIGELEITH cl.4 (Strasbourg) qui fait remarquer que, si aux doses thérapeutiques, ils agissent sur les centres nerveux corticaux de la vie de relation, aux doses léthales, l'atteinte est celle du centre bulbaire d'où hypofonctionnement du centre respiratoire bulbaire avec, comme conséquence, diminution de l'amplitude et de la fréquence respiratoire d'où hypoxie sanguine et tissulaire et hypercapnie parallèle.

Cette hypoxie est à la base de l'apparition des modifications passagères de l'ECG (26,27,28,29,30).

A cette hypoxie s'associent une diminution du débit cardiaque et une mauvaise utilisation de l'oxygène.

Ces modifications consistent en une dépression forme de ST en D2-D3, allongement de Q, modification de T soit négative, soit positive; enfin, troubles de conduction intraventriculaire, modifications passagères.

d) biologie avec deshydratation et acidose si le coma se prolonge.

e) rénale avec oligurie et azotémie

f) sanguine avec soit leucocytose symptomatique de l'infection, soit leucopenie avec hypoplaquettose et agranulocytose, perturbation qui se voit surtout avec la butobarbital.

g) cutané avec erythème, éruptions bulleuse ou scarlatiniforme ou morbillieux, d'apparition tardive.

h) nerveux * avec dysarthrie et troubles de coordination des mouvements;

* avec troubles oculaires à type d' transitoire ou de dylopie ou de scotome central avec altérations au F.O.

* avec paralysies des membres inférieurs à type de troubles nevritiques et areflexie tendineuse : c'est la polynévrite barbiturique.

A la sortie du coma, possibilité d'un état de confusion et d'obnubilation.

C - NEUROLEPTIQUES individualisés par DELAY (1956)(1) dont les critères d'efficacité ont été codifiés par DENICKER (action psychosédative à type d'indifférence; action inhibitrice à l'égard de l'agitation, de l'excitation et agressivité; action réductrice des troubles psychotiques (1)

Dans ce groupe se classent :

- . les dérivés de la phenothiazine dont le chef est la chlorpromazine (Largactil^R)

- . les dérivés du thioxanthène dont l'élément majeur est le chlorprothixène

- . les dérivés des butyrophénones dont le type est l'haloperidol

- . la reserpine enfin.

Parmi toutes ses variétés, seules les phénothiazines, par leur nombre et leur utilisation lors des intoxications méritent une étude particulière.

I - HISTORIQUE

L'un des premiers produits utilisés a été la chlorpromazine (Largactil^R) puis la prochlorperazine (Stemetil^R) dont les propriétés étudiées par BROUSSOLLE (33) sont différentes de celles présentées par la chlorpromazine. Puis la levopremazine (Nozinan^R) a été étudiée en 1956-57.

II - STRUCTURE CHIMIQUE

Ce sont des corps soufrés et chlorés qui répondent à la formule générale suivante :

Le type en est la chlorpromazine qui répond à la formule suivante : $C_{17} H_{19} N_2 SCl Hcl$.

La plupart des produits ont été préparés en vue d'exhalter le pouvoir antihelminthique de la phenothiazine par juxtaposition à cette molécule d'une chaîne aminée analogue à celle rencontrée dans les antimaloniques.

Si l'hypothèse ne fut pas confirmée, l'étude systématique de ces associations nouvelles devait leur attribuer de nombreuses propriétés thérapeutiques.

Les manifestations histaminiques furent les premières traitées, puis ils furent utilisés dans la maladie de Parkinson, enfin comme préparation à l'anesthésie.

III - CARACTERES PHYSICOCHEMISTIQUES et METABOLISME

a) sels solubles dans l'eau, altérables, sensibles aux oxydants, lumière et chaleur.

. les sels sont solubles dans l'alcool et insolubles dans l'éther : certains le sont dans le chloroforme.

. les bases sont peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

b) bien résorbés par le tractus digestif, elles présentent une concentration plasmatique faible mais elle est plus élevée dans le foie, pancréas, rate; basse dans le cerveau mais plus élevée que dans le sang.

Les taux tissulaires sont élevés et diminuent lentement, mais persistance prolongée dans l'organisme.

c) Dans les veines, on les retrouve sous de nombreuses formes :

- . sulfoxydes
- . hydroxylation en 2-7 et formation de produits de conjugaison glycuronique
- . demethylation (Desmethyl ou des demethylation)
- . des sulfones peuvent être rencontrées
- . enfin, on trouve peu de produits intacts dans les urines.

IV - PHARMACOLOGIE (36,39,40)

Les phenothiazines sont douées d'activités multiples :

- * antiémétique
 - * anticonvulsivante, hypnotique, ataraxique, spasmolytique, myorelaxante
 - * anticholinergique, antihistaminique, anti-serotonine
 - * adrénoLytique
 - * potentialisatrice des anesthésiques
- actions se concentrant sur différents organes.

a) système cardiovasculaire

L'injection IM ou IV à doses de 1 à 5 mg/kilo entraîne une chute plus ou moins importante et prolongée de la pression artérielle.

Mécanisme complexe et controversé : action vasodilatatrice périphérique et action dépressive sur le centre vasomoteur bulbaire.

En outre, il existe une possibilité d'hypotension orthostatique et tachycardie après administration de phenothiazines.

Pour JOURDAN (34), il s'agit d'une action sympathicomimétique à l'égard de la fibre musculaire cardiaque.

Pas de troubles électrocardiographiques marqués.

b) système nerveux

* système nerveux autonome :

- pas d'action ganglioplégique. Antagonisme minime vis à vis de l'acétylcholine.
- action sympatholytique faible et inconstante.
- action antiadrenalinique; suivant la dose administrée, elle peut diminuer, lyser ou inverser l'HTA adrenergique.

* système nerveux central :

Elles entraînent une dépression centrale importante avec assoupissement, absence de réaction vis à vis de certains stimuli.

Le sommeil engendré est un sommeil naturel à l'EEG, peut se réveiller sous les stimuli mais se rendort dès que cesse l'excitation.

Potentialise en outre les anesthésiques locaux ou généraux, hypnotiques et analgésiques.

Les centres vasomoteurs bulbaires ne sont pas bloqués, de même les centres adréalinosecréteurs.

Son lieu d'action se situe au niveau de la réticulée du tronc cérébral.

Cependant, leur action physiologique peut entraîner certains effets secondaires :

- . digestifs avec anorexie, sécheresse de la bouche, constipation, troubles hépatiques (à type d'ictère cholestasique précoce, rarement grave) avec éosinophilie ou dermatite.

- . sanguins avec agranulocytoses en général précoces (6 à 10 semaines), anémies hémolytique ou aplastique, thrombocytopénie.

- . psychiques avec dépression, anxiété, agitation, insomnie, hallucination, catatonie.

- . neurologiques avec syndrome extrapyramidal, akathésie, encéphalite, paralysie bulbaire, myasthénie.

- . oculaires avec troubles de l'accommodation, diplopie, myosis, parfois mydriase, kératoconjonctivite, photophobie, dépôts dans le cristallin, cornée et rétine.

- . neuro-végétatifs avec constipation, paralysie vésicale, iléus paralytique.

- cutanés avec dermatites de contact, lésions bulleuses nécrotiques.

- cardiovasculaires avec hypotension fréquente, thrombophlébite et à l'ECG, inversion de T et onde U.

V - INTOXICATION AIGUE (37,41,42,43,44,48,49,50)

a) leur action se fait sentir sur différents systèmes :

- * S.N. central entraînant vertiges, somnolence, torpeur pouvant aboutir au coma avec areflexie ou hyperreflexie et babinski.

Hypotonie ou hypertonie musculaire et convulsions.

- * système cardiovasculaire entraînant une hypotension avec tachycardie et palpitations pouvant aboutir au collapsus.

- * dépression respiratoire avec cyanose.

b) des complications ont pu être notées à type de

- * oedème angioneurotique, spasme laryngopharyngé.

- * syndrome excitotonique (face, cou, membres).

- * lésions cellulaires du foie, rares.

- * syndrome : hyperthermie, coma et hypotension.

- * Thrombose artérielle (cérébrale ou coronaire) par hypotension.

D - TRANQUILLISANTS (45)

Les tranquillisants sont des sédatifs non hypnotiques dont l'effet dominant est leur action relaxante sur le tonus émotionnel. Ils occupent une position intermédiaire entre les hypnotiques et les neuroleptiques.

Ils influencent surtout la composante végétative fonctionnelle sans influencer directement la structure psychique et sans provoquer de syndromes neurologiques prononcés comme les neuroleptiques.

Du point de vue chimique, ils appartiennent à plusieurs catégories :

I - Dérivés substitués du propanédiol ou butanédiol dont les principaux représentants sont le meprobamate, promoxolane (dimethylane), mebutamate (capla^R), phenoglycodol (synforil^R), moderil^R et cyclarbamate (calmalone^R).

II - Dérivés du phenyl ou diphenyl methane avec l'hydroxyzine (atarax^R), benactizine (suavital^R), captodiam (covaline^R), dumenan et olympax.

III - Dérivés de la benzodiazepine methaminodiazepoxide (librium^R).

IV - Dérivés du dioxaboranne (clarmil^R).

V - Dérivés oxazolidone.

VI - Dérivés indolpyridine, aminophenylpyridone.

VII - Alcools acéthyléniques tertiaires parmi lesquels s'individualisent le carbamate de méthylpentinol (N'Oblivon^R) et le carbamate de phényléthylcarbinol (Equilium^R).

I - METABOLISME

Concentration plasmatique maximale en 1 - 2 heures après ingestion gastro-intestinale rapide.

Distribution uniforme dans les tissus avec métabolisme hépatique.

Élimination urinaire lente débutant après l'ingestion et se prolongeant 24-48 heures. 10% de la quantité ingérée sont éliminées, inchangées.

Excrétion sous forme d'hydroxymeprobamate et produit de conjugaison glycuronique.

II - PHARMACOLOGIE

Ce sont des dépresseurs centraux dont l'action se porte d'abord sur le thalamus par inhibition des réflexes neuronaux d'origine hypothalamique et, à doses plus élevées, sur le cortex.

Inducteur du sommeil par la quiétude qu'il fait naître.

Propriétés anticonvulsivantes; effet myorelaxant;
thyroïde: captation iodée réduite.

Des effets secondaires ont été notés :

- . somnolence, frissons, température, diplopie.
- . agitation, sommeil agité.
- . réactions allergiques :
 - * urticaire, bronchospasme, oedème angioneurotique.
 - * troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée).
 - * troubles hematologiques à type d'anémie aplas-tique, purpura non thrombocytopénique, agranulocytose
 - * stomatite, proctite, collapsus.

III - INTOXICATION AIGUE (46,47)

Doses lethales, entre 20 et 50 grammes.

- adynamie, somnolence, stupeur, ivresse et faiblesse musculaire, hypotonie, areflexie, mydriase, agitation.
- depression respiratoire modérée avec OAP dans les formes graves.
- hypotension sévère d'abord orthostatique, puis en position déclive entraînant collapsus avec tachycardie.
- Parfois syndrome atropinien, rougeur de la face, sécheresse des muqueuses, hyperthermie parfois myosis.
- complications : collapsus allergique et choc réversible.

CHAPITRE SECOND

-----000-----

Notre étude porte sur une période de quatre ans (1965-1968) au cours de laquelle 50 observations associant l'imipramine à d'autres substances, ont été hospitalisées dans le service. Ce chiffre, déjà, suggère :

-1) la difficulté de l'interprétation des documents car la relative fréquence des associations toxiques (55%) par rapport aux intoxications imipramiques pures compromet la validité de la comparaison entre les deux groupes; nos conclusions se faisant par référence au modèle schématique de l'intoxication pure.

Il faut d'ailleurs bien reconnaître que les schémas clinique, évolutif et thérapeutique de l'intoxication "imipramique" pure retrouvés dans la littérature sont, souvent, ceux d'associations toxiques, comportant entre autres, cette substance. Etant donné le pourcentage de survenue des troubles électrocardiographiques compte tenu des doses impliquées, ces observations pourraient, aussi bien, figurer dans les statistiques des produits associés, type barbituriques, tranquillisants, phénothiazines, etc

-2) A côté de cette appréciation relative, il est certain qu'en valeur absolue, ce groupe recouvre en réalité, autant de cas particuliers dont l'interprétation statistique est impossible; aucune homogénéité n'apparaît si l'on compare la variété des associations, que ce soit la nature chimique des composants ou leur posologie respective.

Cependant, certains caractères spécifiques de l'intoxication imipraminique peuvent être dégagés des travaux qui lui sont consacrés; nous en retiendrons deux, pour autant que l'on puisse se permettre de choisir:

1) le pronostic, critère global, mais qui est en dernier ressort, celui dont l'intérêt est primordial car il justifie la validité des différentes conceptions thérapeutiques.

2) la séméiologie cardiovasculaire, au premier plan des préoccupations des toxicologues, tant par sa fréquence, sa gravité que par les problèmes de choix thérapeutique qu'il peut éventuellement poser dans la pratique.

A =. Nous exposerons d'abord les observations cliniques avant de les discuter et éventuellement d'en tirer des conclusions.

Pour la compréhension de celles-ci, il est indispensable de définir, préalablement, les critères d'appréciation.

Si ceux-ci ne présentent aucune difficulté en ce qui concernent les paramètres mesurables, il n'en va pas de même pour :

a) l'appréciation de la perturbation de l'état de conscience. Nous utiliserons dans ce but, les travaux lyonnais de JOUVET et DECHAUME (53). Nous avons résumé leurs conclusions en tableaux.

: Perceptivité :	: Situation :	: Calcul mental :	: Exécution :	: Clignement :
:	: (temps-espace):	: simple :	: (ordre verbal) :	: (menace) :
:	:	:	:	:
: 1 :	: + :	: + :	: + :	: + :
: 2 :	: 0 :	: + :	: + :	: + :
: 3 :	: 0 :	: 0 :	: + :	: + :
: 4 :	: 0 :	: 0 :	: 0 :	: + :
: 5 :	: 0 :	: 0 :	: 0 :	: 0 :
:	:	:	:	:

: R :	: Réactivité spécifique :
:	: Réaction d'orientation :
:	: au bruit (veille) :
:	: Réaction d'éveil :
:	: (sommeil) :
:	:
: 1 :	: + :
: 2 :	: 0 :
: 3 :	: 0 :
:	:

: D :	: Réaction :	: à la douleur :
:	: Mimique :	: Réaction d'éveil :
:	: (réaction vocale) :	: Retrait membre :
:	:	:
: 1 :	: + :	: + :
: 2 :	: 0 :	: + :
: 3 :	: 0 :	: 0 :
: 4 :	: 0 :	: 0 :
:	:	:

:	: Réactivité végétative :
:	: Variat. respir. :
:	: cardiaques :
:	: vasomotrices :
:	: pupillaires :
:	:
: 1 :	: + :
: 2 :	: 0 :
:	:

b) Pour la commodité de l'exposé, nous avons été amené à définir certaines limites pathologiques en particulier :

- * on entendra par tachycardie, toute accélération du rythme égale ou supérieure à 100;

- * par hypotension, toute tension systolique inférieure à 10;

- * par hypokaliémie, toute valeur inférieure ou égale à 3,5 meq.;

- * enfin, par troubles de conduction intraventriculaire, tout QRS égal ou supérieur à 10/100e de seconde.

En ce qui concerne l'exposé des observations, il était tentant de les regrouper soit en fonction de la nature du toxique associé à l'imipramine, soit en fonction de la nature des symptômes prédominants.

Il nous est rapidement apparu que les associations étaient complexe et ne pouvaient, la plupart du temps, être affectées, sans arbitraire, à un groupe (il est plus fréquent de trouver trois à quatre produits associés à l'imipramine qu'un seul). D'autre part, il était difficile d'individualiser les observations suivant les symptômes observés : en effet, du fait de leur intrication, ils ne permettent pas une classification basée sur les critères cliniques. Si bien, qu'en définitive, les observations seront présentées dans l'ordre chronologique.

Observation n° 1 - (n° 5181)

Malade de 26 ans amené dans le service le 13.3.1965 pour une intoxication polymédicamenteuse associant du Tofranil^(R) à 25mg (250 mg), 100 comprimés d'Insidon^(R) à 50 mg soit 5 grs, 5 comprimés de Librium^(R) à 25 mg soit 125 mg et 4 comprimés de Levopremazine confirmée par le lavage gastrique. Délai 6 h.

A l'entrée, état de somnolence chiffré à $P_3 R_1 D_1 V_1$. L'examen clinique est normal à part un léger encombrement pulmonaire. Pas de manifestations cardiovasculaires.

Le bilan biologique était normal.

Evolution normale marquée cependant par une pneumopathie de la base droite.

Diurèse neutre.

Observation n° 2 - (n° 5175)

Il s'agit d'une femme de 26 ans hospitalisée dans le service le 14.3.1965 dans un coma profond chiffré à $P_5 R_3 D_4 V_1$.

L'examen montrait une hypoventilation pulmonaire, globe vésical. Hormis une tachycardie à 100, on ne notait aucun troubles tensionnels ou électrocardiographique.

L'interrogatoire de la famille permettait de préciser une ingestion de 50 cps de Tofranil^(R) à 25 soit 1,250g, et

un cocktail associant Elavil^(R), Marsilid^(R), Nozinan^(R) et Binoctal^(R) (amobarbital et secobarbital sodique), mais dont les quantités étaient inconnues; produits retrouvés dans le liquide gastrique, sang et urines. Délai d'ingestion : 4 heures.

Le bilan biologique, outre un potassium à 3,3 était normal.

Immédiatement une thérapeutique comportant intubation, angström, lavage gastrique et diurèse bicarbonatée (4 litres) était instituée.

Cette alcalination explique la présence d'une alcalose (PH à 7,62) retrouvée le soir même.

Le lendemain, état de conscience P₅R₃D₂V₁, sans aucunes manifestations cardiovasculaire ou neurologique

Réveil au 2ème jour d'hospitalisation

Observation n° 3 - (n°5900)

Malade amenée dans le service le 30.7.1965 pour une intoxication associant 18 comprimés de Tofranil^(R) à 25mg soit 450 mg et 5 comprimés de Valium^(R).

L'examen clinique était entièrement normal de même que le bilan biologique.

L'évolution était favorable marquée, cependant, par l'apparition d'hallucinations auditives survenues 24h. après l'hospitalisation. Pas de traitement hormis le lavage. Imipramine urinaire = 17mg/litre.

Observation n° 4 - (n° 6137)

Malade de 40 ans, amenée dans le service le 30.8.65 dans un état de conscience chiffré $P_3R_2D_2V_1$ avec vertiges, somnolence, entrecoupée de périodes d'obnubilation et bourdonnements d'oreille.

L'examen était entièrement normal hormis un léger encombrement trachéobronchique.

L'interrogatoire de la famille permettait de préciser l'ingestion de 2 gr de Tofranil^(R), 1,05gr de Levopremazine et 400 mg de Valium.

Lavage gastrique et diurèse alcalinisante (4 litres de Bicarbonate et 2 litres de glucose) tels étaient les éléments thérapeutiques.

Une ECG pratiquée dans les suites, montrait un très léger empatement de la branche ascendante du complexe ventriculaire qui rétrocedait sous perfusion de lactate de sodium.

Le bilan biologique était normal.

Du point de vue toxicologique, présence d'imipramine dans le sang et les urines mais pas de dosage.

. le 2ème jour soit le 31.8.1965, état de conscience normal. Pas de troubles cardiovasculaires. Bilan biologique normal.

. le 1.9.1965 : imipramine urinaire : 0.

Il faut signaler que le traitement a comporté une alcalinisation et dans les duites, apparition de légers troubles de conduction intraventriculaire.

Observation n° 5 - (n° 6289)

Femme de 19 ans, amenée dans le service dans un état de conscience chiffré à $P_3R_2D_2V_1$. L'examen montrait, outre un encombrement tracheobronchique, un BBK bilatéral avec mydriase et areflexie tendineuse.

Evolution favorable avec diurèse neutre.

Bilan biologique normal. Du point de vue toxicologique, barbiturique urinaire à ++.

Produits ingérés : Elavil^(R) : 60 cps à 25 soit 1,500g.
Equanil^(R) : 50 cps
Sedatonyl^(R) : 30ml. (Phenylathyl malony-
lurée 0,01g. Extraits de
salix alba, de
de matière cérébrale, de
moelle épinière.

Diurèse neutre. Pas d'alcalinisation. Délai 4 heures.

Observation n° 6 - (n° 7240)

Malade de 55 ans adressée dans le service le 21.11.65,
dans un coma profond chiffré $P_5 R_3 D_4 V_1$, coma hypotonique avec
abolition des cornéens mais les réflexes ostéotendineux étaient
perçus.

Rythme respiratoire normal avec encombrment trachéo-
bronchique sans dyspnée ni cyanose. TA à 12/7 avec pouls à
80/m et rythme sinusal à l'ECG.

L'interrogatoire de la famille permettait de préciser
l'ingestion de Laroxyl^(R) et barbituriques sans connaissance
des doses.

Intubation, ventilation assistée, lavage gastrique,
et diurèse alcalinisante, telle était la thérapeutique effectuée.

Le bilan biologique était normal hormis une acidose
respiratoire avec PH à 7,33 et saturation d'O₂ à 74%.

Le 26.11.1965, état de conscience $P_5 R_3 D_4 V_1$ avec mydriase bilatérale.

Dans l'après-midi, coma $P_5 R_3 D_2 V_1$, et l'auscultation pulmonaire montrait des ronflements pulmonaires sans température.

Poursuite de la diurèse alcalinisante.

Barbitémie à 20mg/litre.

Les ionogrammes pratiqués les 27, 28 et 29.9.1965 se révélaient normaux hormis une urée à 1,44 en relation avec une élimination urinaire pratiquement inexistante.

Le 29.11.65, trachéotomie. Poursuite de la diurèse alcalinisante et à l'E.C.G., troubles de conduction bien jugulés par le lactate de sodium.

Le 30.11.1965, réveil, mais dans l'après-midi, défaillance de l'angström entraînant l'exitus.

Pas de dosage d'imipramine mais alcalinisation persistante avec troubles de conduction au 4ème jour.

Observation n° 7 - (n° 6380)

Malade de 39 ans adressée dans le service le 26.11.65 dans un état de conscience chiffré $P_3 R_1 D_1 V_1$. L'examen était entièrement normal.

Le bilan biologique était normal et les recherches toxicologiques permettaient de confirmer l'ingestion de Tementil ^(R), Nozinan ^(R) et Tofranil ^(R) .

Evolution favorable. Diurèse alcalinisante = 1 litre.

La recherche d'imipramine a été négative.

Observation n° 8 - (n° 6455)

Malade de 23 ans hospitalisée dans le service le 3.12.1965, dans un état de conscience chiffré P₅R₂D₁V₁.

Tension artérielle à 10 et pouls à 80/minute. Le reste de l'examen est normal.

Le lavage gastrique permettait de préciser l'ingestion d'Elavil ^(R) 25mg (dose non connue et 8 dragées de Quiétal ^(R) (Méthopromazine 24mg, Aminopromazine 48mg, Piperazine 1 200mg et phénobarbital 15mg soit 120mg).

Le bilan biologique était normal hormis un potassium à 3,1 au deuxième jour.

Evolution favorable sans complications. Diurèse alcalinisante.

Imipramine sanguine négatif	}	1er jour
Imipramine urinaire = 2,5mg/litre		

Observation n° 9 - (7841)

Il s'agit d'une femme de 39 ans adressée dans le service le 21.5.1966 à 14h.30 dans un coma chiffré $P_5R_2D_2V_1$ sans signes neurologiques hormis un myosis bilatéral.

Pas d'atteinte respiratoire. T.A. à 7 mm de Hg avec pouls à 60/minute.

Le lavage gastrique permettait de confirmer l'ingestion de 6 comprimés de Tofranil^(R) à 50mg soit 300mg, 10 comprimés de Valium^(R) 5 soit 50mg, 10 comprimés de Nembutal^(R) (ethylmethylbutyl barbiturate de Na) et 1 tube de Nozinan^(R).

En même temps, un litre de bicarbonaté isotonique était perfusé puis une diurèse acide. Trois heures après l'entrée (soit 7 heures après l'ingestion) l'E.C.G. montrait, outre une bradycardie, un élargissement des complexes ventriculaires, un allongement de ST avec sous-décalage. Prescription d'atropine.

Le soir, à 20 heures, état de conscience normal. TA à 12/5mm de Hg, pouls à 80/minute, l'après-midi ayant été marqué par de brefs accès de tachycardie. E.C.G. normal.

Le bilan biologique était normal.

Dosages d'imipramine :

	<u>14 heures</u>	<u>20 heures</u>	<u>Urines</u>
* sang	0,195mg/l	0,190mg/l	
* urine	1,1 "	1,7 "	Pheno. ++
* liquide gastrique	6,6 "		Barbi.douteux

Le 22.5.1966, soit le 2ème jour, réveil complet.
Pas de complications cardiovasculaires.

Dosage d'imipramine :

	<u>2 heures</u>	<u>8 heures</u>
* sang	0,165mg/l	1,1mg/l
* urines	0,160 "	

Sortie le 24.5.1966.

Donc alcalinisation initiale puis troubles de
conduction intraventriculaire.

Observation n° 10 - (n° 7693)

Malade de 59 ans hospitalisée dans le service le
10.7.1966 à 13 heures, dans un état de conscience chiffré à
P₄R₂D₁V₁, sans troubles respiratoires. TA à 9,5 mm de Hg et
pouls à 80/minute.

Présence d'un BBK droit avec raideur de nuque et areflexie tendineuse contemporains d'un accident vasculaire cérébral.

Produits digérés : Tofranil^(R) 100 comprimés à 25mg soit 2,5g.

Nozinan^(R) 25, 20 comprimés soit 500mg.

Pas de troubles électrocardiographiques. Alcalinisation initiale puis diurèse neutre.

Bilan biologique normal.

Dosage d'imipramine : sang 1,03mg/l.

Le 11.7.1966, état inchangé :

imipramine sanguine : 0,84mg/l.

urines (Phenothiazines +++
(Imipramine +
(

Un EEG montrait une activité cérébrale assez régulière, réagissant bien à l'ouverture des yeux. Pas de signes de souffrance en foyer.

Le 12.7.1966, état de conscience très amélioré. Plus de BBK droit mais légère dysarthrie.

ECG normal. Bilan biologique normal.

Sortie le 18.7.1966.

	<u>7 heures</u>	<u>12 heures 30</u>
Imipramine sanguine 13.7.66 :	0,68mg/l	0,66mg/l

Observation n° 11 - (N° 8066)

Femme de 54 ans, adressée dans le service dans un état de conscience chiffré $P_4 R_2 D_2 V_1$: Discrète cyanose. Hypotension à 8,5/5mm de Hg. Pouls à 80/minute. Le reste de l'examen est normal en particulier l'ECG ne montre pas de troubles de conduction.

Evolution favorable. Diurèse :

Bilan biologique normal.

Produits ingérés : Tofranil^(R) 50 : 20 comprimés soit 1g.
Equanil^(R) : 20 comprimés soit 8g.

Dosage d'imipramine :

	<u>25.10.1966</u>	<u>26.10.1966</u>
sang	0,538mg/l	
GR	0,342 "	
sérum		0,140mg/l
urines	4,46 "	3,53 "

Observation n° 12 - (n° 7311)

Malade de 43 ans, adressé dans le service le 8.5.66 à 18 heures, dans un coma chiffré $P_5 R_2 D_2 V_1$. Troubles respiratoires avec pauses, encombrement trachéobronchique et hypotonie du maxillaire inférieur.

Hypotension à 8mm/Hg. Pouls à 120/minute.

BBK bilatéral. Convulsions. Trépidation épileptocole du pied.

L'ECG montrait un rythme sinusal sans troubles de conduction.

L'interrogatoire de la famille permettait de confirmer l'intoxication associant du Tofranil^(R) 25 : 100 comprimés soit 2,5g, Theralene^(R) 15mg et oxyde de carbone.

Chez un tel malade, gastrostomie pour évacuer l'imipramine et engström-caisson pour le CO tels étaient les éléments thérapeutiques. Diurèse neutre.

EEG normal, demême que le bilan biologique.

CO = 44,4ml/litre

Imipramine :	sang (mg/l)	mg/l	urines	mg/volume
	1,69	21,4	volume	

Le 9.5.1966, réveil du malade. Détubation. ECGnormal
CO = négatif

Imipramine :	sang	mg/l	urines (volume)	mg/volume
0h.30	1,43	42,8		
6h.30	1,38	3,3	1100cc	3,6
12h.30	1,06	7,8	600cc	4,7
18h.30	1,54	3	1250cc	3,75

Evolution favorable sans complications :

		sang (mg/l)	mg/l	urines (vol)	mg/volume
10.5.66	6h.30	0,74	5,5	750cc	4,1
	18h.30	0,71	5,5	1000	5,5
11.5.66	6h.30	0,54	7,3	450	3,3
	18h.30	0,43	5,65	600	3,4
12.5.66	6h.30	0,27	5,9	500	2,95
	18h.30	-	14,8	400	5,9
13.5.66	6h.30	-	13,7	500	6,85
14.5.66	6h..30	-	5,2	900	4,7
15.5.66	6h.30	-	1,8	1500	2,7
16.5.66	6h.30	-	1,05	1250	1,3

Observation n° 13 - (n° 8869)

Femme de 21 ans amenée dans le service pour ingestion
de 6 comprimés d'Insidon^(R) et 6 comprimés de Sursum^(R).

Examen clinique normal. Pas de troubles cardio-
vasculaires.

Bilan biologique normal. Pas de traitement.

Pas de dosage d'imipramine.

Observation n° 14 - (n° 9017)

Sujet de 30 ans, amené dans le service le 11.4.1967 dans un état de mort apparente avec mydriase bilatéral.

La réanimation pratiquée d'urgence (intubation, ventilation assistée, massage cardiaque, Isuprel^(R)) était couronnée de succès puisque le coeur repartait au bout de 30 secondes, d'abord en bradycardie, puis rythme sinusal à 75 avec troubles de conduction intraventriculaire (QRS à 16/100e)

L'interrogatoire de la famille révélait l'ingestion de 2,5 gr de Tofranil^(R), 25 comprimés de Librium^(R) et barbituriques (dose et produit non connus).

Ultérieurement coma flasque P₅R₃D₄V₁. Après du Rheomacrodex et Plasmagel, une diurèse acide était instituée (arginine. Glucose-mannitol).

Vers 22 heures, l'ECG montrait toujours une bradycardie nodale avec troubles de conduction intraventriculaire. Prescription de prostigmine, entraînant la réapparition d'une onde P.

Persistance d'un collapsus (TA autour de 8mm Hg et pression veineuse entre 5 et 8 mmHg).

Le bilan biologique montrait, outre un potassium à 3,3 meq., une acidose avec PH à 7,13.

Du point de vue toxicologique, Barbitémie à 26mg/l.
C.O. à 16mg/l.

Imipramine plasma	) 12h.	0,810 mg/l
	) 18h.	1,140 mg/l

Le 12.4.1967, aggravation du coma $P_5R_3D_4V_2$.

Persistance de la mydriase. A l'ECG, rythme sinusal à 70/minute avec QRS à 14/100e. TA à 9mm Hg.

A l'EEG, tracé isoelectrique.

Hormis un potassium à 1,9 meq, le bilan biologique montrait une augmentation des transaminases (340 et 680).

Imipramine plasma = 0,840mm/l
Urines = ++

Décès le 14.4.1967.

L'autopsie montrait, extérieurement, un gros cerveau tuméfié avec dilatation veineuse généralisée et à la coupe, oedème cérébral.

Donc pas d'alcalinisation, mais relation entre les troubles de conduction et anoxie myocardique.

Observation n° 15 - (n° 9616)

Femme de 39 ans, arrivée dans le service le 26.4.67 à 18 heures dans un coma profond chiffré $P_5R_3D_3V_1$, sans troubles respiratoires, mais présence de crises de contracture.

Hypotension à 9/5mm Hg avec pouls à 104/minute.
Hormis un potassium à 3,5, le bilan biologique est normal.

Evolution favorable sans troubles électrocardiographiques.

Du point de vue toxicologique :

	Phenothiazine	Imipramine	
Urines 18h.	+++	+	) 1er jour
21h.	+++	+	

Produits ingérés : Tofranil^(R) et Nozinan^(R) (doses inconnues). Pas d'alcalinisation. Diurèse neutre. Délai d'arrivée = 2-3 heures.

Observation n° 16 - (n° 9752)

A l'entrée, état de conscience chiffré à P₁R₁D₁V₁ chez une femme de 34 ans. Hypotension à 9,5/5 mm HG. Hormis des bourdonnements d'oreilles, le reste de l'examen est normal.

Du point de vue biologique, on note un potassium à 2,4.

Du point de vue toxicologique :

Urines :	) imipramine	+
	) phenothiazines	+

Evolution favorable sans complications cardiovasculaires.

Observation n° 17 - (n° 9752)

Femme de 60 ans, arrivée dans le service le 22.6.67 dans un coma profond chiffré $P_5 R_3 D_4 V_2$ avec hypoventilation et hypotension à 7mm Hg.

L'interrogatoire de la famille précisait l'ingestion de Tofranil^(R) 1, 250g et 40 comprimés de Librium⁽⁵⁾ confirmée par le lavage gastrique.

De suite, une thérapeutique comportant intubation, ventilation assistée et diurèse neutre était instituée.

Au cours de la nuit, survenue de deux arrêts cardiaques ayant nécessité métaraminol, calcium et isuprel^(R) alors que l'ECC ne montrait pas de troubles de conduction intraventriculaire (QT à 40/100e, T bifide et onde U).

Le bilan biologique était normal.

Imipramine sanguine = 0,94 mg/l.

Le 23.6.67, détubation mais persistance d'un petit encombrement trachéal .

L'examen neurologique montrait un BBK gauche et discrète diminution de la force musculaire gauche.

Le bilan biologique était normal hormis un potassium à 3,2.

Imipramine sanguine = 1,35mg/l.

Le 24.6.67, réveil. Pas de troubles rythmiques ni de de conduction. Bilan biologique normal.

Le 26.6.1967, imipramine sanguine = 1,43mg/l.

Sortie le 29.6.1967.

Observation n° 18 - (n°9508)

Coma vigil à l'entrée, le 20.7.1967, évalué à P₅R₃D₂V₂ avec encombrement trachéobronchique, tachycardie à 100/minute discrète hypotension à 10mm Hg.

Evolution favorable à l'ECG, QRS à 8-10/100e.

Le bilan biologique est normal hormis un potassium à 3,5.

Le dosage toxicologique a montré une croix d'imipramine urinaire, ++ de phenothiazines urinaires et barbitémie à 10mg/l.

Produits ingérés :	Tofranil ^(R)	2,250 grammes
	Tementil ^(R)	1 gramme
	Nozinan ^(R)	4 grammes

Pas d'alcalinisation. Diurèse acide.

Délai d'arrivée : 1 heure.

Observation n° 19 - (n°10553)

Sujet de 42 ans, arrivé dans le service dans un état de conscience chiffré à $P_5R_1D_1V_1$. Légère cyanose des extrémités, TA à 13/7mm Hg, pouls à 100/minute.

L'ECG ne montre pas d'anomalies électrocardiographiques. Bilan biologique normal.

Barbitémie à 15mg/l. Pas de dosage d'imipramine.

Produits ingérés : Valium^(R) 80 comprimés
Tofranil^(R) 2 comprimés soit 100mg
Binotal^(R) 2 comprimés (amobarbital
et secobarbital sodique)

Alcalinisation initiale de 1 litre puis diurèse neutre.

Délai de découverte = 5 heures.

Evolution favorable, sans complications.

Observation n° 20 (n° 10475)

Malade de 43 ans, hospitalisée le 24.11.1967 dans un état de conscience chiffré à $P_3B_2D_1V_1$. Présence de vomissements et convulsions.

Hormis une TA à 16mm Hg, le reste de l'examen est normal.

Pas d'anomalies électrocardiographiques.

Observation n° 22 - (n° 10938)

Malade de 19 ans, hospitalisé le 16.12.1967 à 19h,30 pour une intoxication polymédicamenteuse associant du Pertofran^(R) (500mg), Barbiturique 70mg et Tranquillisants 50mg.

Examen entièrement normal : l'ECG montrait un très léger élargissement de QRS en D₁-D₂ (8-10/100e).

Evolution favorable sans complications.

Pas d'alcalinisation. Diurèse acide. Délai de découverte : 12 heures.

Observation n° 23 - (n° 11822)

Malade de 22 ans, hospitalisée le 4.2.1968 dans un état de conscience chiffré à P₂R₁D₁V₁. Hypotension à 7,5/5mmHg et pouls à 120/minute. ECG normal.

Examen clinique normal. Délai de découverte : 12h.

Evolution favorable hormis une tachycardie persistante à 130/minute.

Bilan biologique normal.

	Phenothiazine urinaire	+++
Du point de vue toxicologique :	Imipramine urinaire	++

Produits ingérés : Tofranil^(R) 375 mg
Phenothiazines 375 mg
Dihydantel^(R) 1 gramme (diphenylhydantoina

Pas d'alcalinisation.

Observation n° 24 - (n° 11185)

Femme de 64 ans, arrivée dans le service le 16.2.68 à 18h.30, dans un coma profond chiffré $P_5R_3D_3V_2$. Hypoventilation pulmonaire avec hypotonie, areflexie tendineuse.

Hypotension à 11mm Hg (au lieu de 20) avec pouls
à 100/minute.

Une thérapeutique associant intubation, ventilation assistée, lavage gastrique puis diurèse neutre, était instituée.

Le bilan biologique montrait un potassium à 3,4.

Barbitémie à 27mg/l. Pas d'imipramine dans le lavage gastrique et les urines; par contre présence de phénothiazines et de barbituriques.

Produits ingérés :	Barbituriques	1,90g
	Phenothiazine	2,50g
	Tranquillisants	0,140g
	Pertofran ^(R)	0,875g

Délai de découverte : 4 heures

Le 17.2.1968, coma $P_5R_3D_2V_1$ avec hypotonie musculaire, myosis bilatéral. TA à 15/8 mm Hg.

A l'ECG, rythme sinusal à 80. Pas de troubles de conduction.

Barbitémie à 26mg/litre. Bilan biologique normal.

Le 18.2.1968, réveil. Barbitémie = 9mg/litre.

Observation n° 25 . (n° 11 377)

Sujet de 21 ans, amené dans le service le 21/2/68 à 16heures dans un coma profond chiffré à $P_5R_3D_4V_1$, coma hypotonique avec abolition des cornéens mais les réflexes osteotendineux étaient perçus.

Hypoventilation pulmonaire sans encombrement trachéo-bronchique ou cyanose.

TA à 12/7mm Hg avec pouls à 80/minute.

L'interrogatoire de la famille permettait de préciser l'ingestion de 40 comprimés d'Anafranil^(R) à 25mg soit 1g, 30 comprimés de Mogadon^(R) 5mg (nitro 7, oxo 2, phenyl 5, dihydrobenzodiazepine), 40 comprimés de Bellergal^(R) (tartrate d'ergotamine + alcaloïdes, de belladone + phenobarbital 20g), et 25 comprimés d'Optalidon^(R) (Butobarbital 0,050g, amidopyrine 0,125g, Triméthylxanthine 0,025g), éléments retrouvés dans le lavage gastrique.

Une thérapeutique comportant : intubation, ventilation assistée, lavage gastrique, plasmagel, bicarbonaté isotonique (1litre) puis une diurèse acide (arginine glucosé, mannitol) était instituée.

Le bilan biologique était normal.

Du point de vue toxicologique, barbitémie à 25mg/l.

Taux d'imipramine :

+ sang (plasma)	2,32mg/l
--------------------	----------

+ hematies	0
------------	---

+ urines	) diurèse	pas de diurèse
	) mg/l	6,10
	) mg/diurèse	-

Le 22.2.1968, état identique avec récupération des réflexes cornéens. L'ECG montrait un rythme sinusal à 90/m. avec un axe QRS à 70°. Pas de troubles de repolarisation, mais QRS élargi à 10-12/100e.

Le bilan biologique, outre un potassium à 3meq. montrait une alcalose avec un PH à 7,57 et bicarbonaté à 15,4 meq.

Du point de vue toxicologique, barbitémie à 39mg/l.

Taux d'imipramine :

+ sang		0,93mg/l
(plasma)		
+ hematies		-
+ urines	) diurèse	1100cc/18h.
	) mg/l	5,80mg/l
	) mg/diurèse	6,40mg

Le 23.2.1968, état de conscience P₃R₁D₁V₁.
Hormis un PH à 7,26, le bilan biologique est normal.

Taux d'imipramine :

+ sang		0,51mg/l
(plasma)		
+ urines	) diurèse	3600cc
	) mg/l	2,65
	) mg/diurèse	9,55 (15,95)

Le 24.2.1968, réveil sans complications cardio-
vasculaires. Bilan biologique normal:

	24.2	25.2	26.2	27.2	28.2	29.2	1.3	2.3.	3.3
sang (plasma)	0,57	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematies	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urines	)diurèse	900cc	1400cc	1400cc	300cc	1300cc	500cc	1000cc	1000cc
	)mg/l	3,20	3,60	1,80	0,80	1	3,05	0,40	0,35
	)mg/diurèse	2,90	5,05	2,50	0,24	1,30	1,50	0,40	0,35
		(18,85)	(23, 90)	(26,40)	(28,30)	(29,60)	(31,10)	(31,50)	(31,85)

Donc alcalinisation initiale. Les troubles électro-
cardiographiques sont survenus 24 heures après. Présence d'une
alcalose respiratoire.

Observation n° 26 - (n° 11321)

Femme de 43 ans; adressée dans le service le 27.3.68 à 11 heures, pour une intoxication polymédicamenteuse associant 1 gramme de Pertofran^(R) et 500mg de Nozinan^(R) .

Examen clinique normal hormis une tachycardie à 132/m. ECG normal. Bilan biologique normal.

Evolution favorable avec une diurèse neutre. Persistance d'une tachycardie à 140.

Taux d'imipramine :

	sang	urines	liquide gastrique
28.3.1968	1,19mg/l	5,81mg/l	99,14mg/l
29.3.1968	0,95 "	2,22 "	

Observation n° 27 - (n° 11451)

Jeune fille de 16 ans, hospitalisée dans le service le 2.4.1968 à 10 heures, dans un état de conscience chiffré P₅R₃D₁V₁ avec areflexie tendineuse.

Hypotension à 8,5/5 mm Hg avec un pouls à 84/m.

Evolution favorable marquée par une tachycardie à 130/minute.

Bilan biologique normal hormis un potassium à 3,3meq.

Produits ingérés :

Elavil ^(R)	20 comprimés	} retrouvés dans les urines et le lavage gastrique
Nozinan ^(R)	19 comprimés	
Equanil ^(R)	non connue	

Diurèse neutre. Délai de découverte : 1 heure.

Observation n° 28 - (n° 9714)

Malade de 50 ans, amenée dans le service le 15.4.68 à 11 heures 20 dans un coma profond chiffré $P_5R_3D_3V_1$, avec hypoventilation et pauses respiratoires. Encombrement trachéobronchique avec discrète cyanose des extrémités. Réflexes ostéotendineux perçus.

Collapsus avec TA imprenable, l'ECG montrait des troubles de conduction intraventriculaire avec QRS à 20/100e.

Intubation, celog, lactate de sodium, corticoïdes puis diurèse neutre (glucosé-mannitol) telle était la thérapeutique pratiquée d'emblée.

L'interrogatoire de la famille permettait d'affirmer l'ingestion, survenue 12 heures auparavant de Pertofran^(R) évalué à 2 grammes, Phénothiazines 1,5 gramme et Tranquillisants à 0,50 gramme.

Bilan biologique normal. Pas de dosage d'imipramine.

Le 16.4.1968, état de conscience P₃.

Décès le 17.4.1968 à 9 heures 45.

Observation n° 29 - (n° 11658)

Femme de 27 ans, hospitalisée le 25.4.68, dans un état de conscience chiffré P₅R₁D₁V₁.

Examen clinique normal hormis une tachycardie à 120/minute.

Evolution favorable marquée par une crise d'épilepsie généralisée. Diurèse acide. ECG normal.

Bilan biologique normal hormis un potassium à 3,4meq.

Produits ingérés: Tofranil^(R))
Dipiperon^(R)) doses non connues

Délai de découverte : 3 heures

Taux d'imipramine :

	25.4	26.4
sang	0,47mg/l	0,188mg/l
urines		3,184 "

Observation n° 30 - (n° 11456)

Il s'agit d'une femme de 44 ans, hospitalisée dans le service le 28.4.1968 à 12 heures, dans un coma profond chiffré $P_5R_3D_3V_1$. Délai de découverte : 20 heures.

L'examen clinique montrait, outre une aréflexie tendineuse et une mydriase bilatérale, une hypoventilation respiratoire et un collapsus avec TA imprenable, sueurs et extrémités froides et un pouls à 42/minute.

Ce tableau s'est compliqué d'une crise convulsive généralisée.

Un ECG pratiqué à 9h.30, outre une bradycardie à 30/minute, montrait un axe QRS à 17/100e.

Un 2ème ECG à 12h.15, outre une bradycardie à 45, montrait un QRS à 14/100e. Perfusion de lactate de sodium.

Un 3ème ECG à 13h.30, ne montrait plus qu'un axe QRS à 10/100e.

Une thérapeutique d'urgence comportant intubation, ventilation assistée et diurèse acide (arguimie - Glucose inannitol) était instituée.

Deux lavages gastriques pratiqués à 9h. et à 12h. permettaient de confirmer l'ingestion de 5g. de Tofranil^(R) et 90 mg de Phénothiazines.

A deux heures, état de conscience $P_5 R_3 D_2 V_1$ avec crises convulsives généralisées brèves. Discrète mydriase. TA à 7mm de Hg. L'ECG montrait une tachycardie sinusale à 100/minute avec un axe QRS à 8/100e.

Le début de la nuit était marquée par la survenue d'un OAP majeur avec une pression veineuse à 12cms d'H₂O.

Bilan biologique normal.

Du point de vue toxicologique :

Imipramine	: urines	54,50mg/l
	liquide gastrique	76,71 "
	plasma	2,65 "
	GR	3,34

Le 29.4.1968, état de conscience $P_4 R_1 D_1 V_1$ avec persistance de la mydriase. Les réflexes ostéotendineux sont perçus.

Imipramine	: plasma	1,69mg/l
	GR	1,64 "
	urines	40,37 "
	bile	8,21 "

Détérioration de l'état pulmonaire et exitus à 12h.15.

A noter que la thérapeutique n'a pas comporté d'alcalinisation mais taux imipraminique important.



Observation n° 31 - (n° 11439)

Il s'agit d'une femme de 36 ans, arrivée dans le service le 1.5.1968 à 0h.15, dans un coma profond chiffré $P_5R_3D_4V_1$.

A l'examen, coma hypotonique avec hypoventilation importante et cyanose des extrémités. Collapsus cardiovasculaire avec TA à 5 mm de mercure et un pouls à 90.

Une thérapeutique comportant intubation, ventilation artificielle, scope, plasmagel 500cc, sang 500cc, aramine et hydrocortisone était immédiatement prescrite; en plus du lactate de sodium était administré dans la nuit alors que l'ECG ne montrait aucun trouble de conduction à la suite duquel une diurèse neutre était instituée (glucose-mannitol 6 litres).

L'interrogatoire de la famille permettait de préciser l'ingestion de 90 comprimés de Tofranil^(R) à 25mg, soit 2,200g., 40 comprimés de Compralgyl^(R) (ac de acetylsalicylique 0,20g soit 8g, Phenacetine 0,20 soit 8g, Phosphate de codéine 0,01g soit 0,40g, caféine 0,05 soit 2g et du Phénobarbital à 0,025 soit 1g) et de l'alcool éthylique confirmant ainsi les recherches toxicologiques faites dans le liquide gastrique, sang et urines : Imipramine urinaire : 56,40mg/l, sanguine : 1,73mg/l.

Barbitémie à 17mg/l

Alcoolémie à 1,15g

A 10h.30, l'ECG montrait un léger élargissement de QRS à 10-12/100e.

A 17 heures, un 2ème ECG montrait l'apparition de troubles de conduction intraventriculaire avec QRS à 25-30/100e, troubles regressifs sous perfusion de lactate de sodium. Le bilan biologique comportant ionogramme, glycémie, transaminases, gaz du sang, se révèle normal.

Le 2.5.1968, soit le 2ème jour, amélioration du coma chiffré $P_5R_1D_1V_1$, mais apparition d'une cyanose du visage et des extrémités avec polypnée à 35/mn.

L'auscultation pulmonaire révélait une hypoventilation du poumon droit avec desaturation $d'O_2$ à 50%. Un 3ème ECG était normal.

Bilatéralité des signes dans l'après-midi et une ponction pleurale ramenait 200cc de liquide louche qui faisait pratiquer une trachéotomie.

Le bilan biologique était normal.

Le taux d'imipramine urinaire était à 5,38mg/l.

Le 3.5.1968, soit le 3ème jour, une radio pulmonaire permettait le diagnostic de bronchopneumopathie de deglutition.

A 8 heures, survenue d'un arrêt cardiaque, le massage cardiaque pratiqué immédiatement ayant été efficace. L'EEG pratiqué alors montrait un tracé peu perturbé avec surcharge bilatérale et quelques activités

Un ECG pratiqué montrait des signes d'ischémie diffuse avec ondes T négatives dans toutes les dérivations.

Malgré tout, aggravation de l'état de la malade et l'exitus survenait à 17h.30.

Le taux d'imipramine sanguin était de 1,33mg/l.

Il faut signaler que le traitement n'a pas comporté d'alcalinisation hormis du lactate de sodium prescrit alors que l'ECG était normal.

Observation n° 32 - (n° 9729)

Sujet de 27 ans, hospitalisé le 6.5.1968 à 23h.30 dans un coma profond chiffré $P_5R_3D_2V_1$, coma hypotonique entrecoupé d'accès de contractures. Aréflexie tendineuse.

Hypoventilation respiratoire. Hypotension à 8mm Hg avec tachycardie à 100/minute.

Intubation, ventilation assistée, diurèse neutre, telle était la thérapeutique instituée.

Produits ingérés : Surmontil^(R) 300 mg
Tranquillisants 2 g
Niamide^(R) 250mg

Le bilan biologique était normal hormis un potassium à 3.

Imipramine urine +

Le 7.5.1968, TA oscillante entre 5 et 10mm Hg.
Pouls à 100/minute et l'ECG montrait un QRS à 11/100e.

Bilan biologique normal.

Imipramine sang : 0,24mg/l
urines : 1,53mg/l

Le 8.5.1968, état de conscience P₁R₁D₁V₁. Pouls à 120 avec petit bloc de branche droit à l'ECG.

Imipramine sanguine : 0,12mg/l.

Délai de découverte : 3 heures.

Observation n° 33 - (n° 11706)

Femme de 25 ans, amenée dans le service le 3.6.68 à 18h.30 pour une intoxication polymédicamenteuse comportant 2,5g de Pertofran⁽⁵⁾, 2,5g d'Insidon^(R) et 10 comprimés de Cortancyl^(R).

Etat de conscience P₁ R₁ D₁ V₁ -

Examen clinique normal.

L'E.C.G. montrait un axe de QRS à 10-12/100e avec pouls
à 90/mn.

Evolution favorable sans complications.

Le bilan biologique montrait un potassium à 3

Imipramine : Liquide gastrique 0,06 mg/l.

Sang 0,05 mg/l.

Délai = Trois quarts d'heure - Pas de traitement.

Observations n° 34 - (n° 11388)

Examen clinique normal à l'entrée le 7.6.1968, hormis
une tachycardie à 132.

E. C. G. normal

imipramine urine = 4,70 mg/l.

sang = 0,37 mg/l.

Produits ingérés : Tofranil (R) 600 mg

Surmontil (R) 50 mg

Tranquillisants 100 mg.

Pas d'alcalinisation - Evolution favorable -

Pas de délai.

Observation n° 35 - (n° 11627)

Sujet de 27 ans amené dans le service le 20.6.1968 à 22 h 30 dans un état de conscience chiffré $P_3 R_2 D_2 V_1$. Pas de troubles respiratoires hormis un encombrement trachéobronchique.

L'examen clinique est normal hormis une tachycardie à 100/mi-
nute. L'ECG ne montre pas d'anomalies électriques.

Evolution favorable avec une diurèse neutre.

Produits ingérés : Surmontil (R) 1, 785 g
Mogadon (R) 50 mg (diazepine)
Depaken 10 comprimés

Imipramine sang 0, 36 mg/l
urignes 0, 40 mg/l

Délai de découverte : 1 heure.

Observation n° 36 - (n° 11673)

Femme de 20 ans hospitalisée dans le service le 1.7.1968 à 12 heures dans un coma profond chiffré $P_5 R_3 D_3 V_1$.

L'examen clinique, outre une areflexie tendineuse et des phlyctènes des 2 jambes, montrait une hypotension (8,5/5 mm de Hg) avec une tachycardie à 120/minute - ECG normal.

Bilan biologique normal.

Imipramine urinaire négative.

Le 2.7.1968, état de conscience $P_4 R_1 D_1 V_1$:

Areflexie tendineuse.

Encombrement trachéobronchique Droit qui fait pratiquer une bronchoaspiration.

Evolution favorable sans anomalies électriques.

Diurèse neutre.

Produits ingérés : TOFRANIL (R) 750 mg

PHENO	}	non sus
VALIUM		

Observation n° 37 (n° 11800)

Sujet de 21 ans hospitalisé le 3.7.1968 dans un état de conscience chiffré $P_3 R_1 D_1 V_1$.

Areflexie tendineuse.

mydriase bilatérale.

TA à 18 mm Hg - pouls à 110/minute

ECG normal

Traitement : Intubation, lavage, diurèse neutre

Imipramine urinaire négative

Evolution favorable hormis une tachycardie à 116/mi-
nute avec U au scope. - TA à 15 mm Hg.

Produits ingérés - Anafranil (R)	3,750 grammes
Phénothiazines	0,875 gramme
Barbituriques	2,400 grammes
Artane (R)	200 mg

Observation n° 38 (n° 10789)

Femme de 50 ans hospitalisée pour une ingestion po-
lymédicamenteuse associant Tofranil ~~g~~cps à 50 mg soit 300mg
3cps de Valium (R) et Alcool éthylique.

Examen clinique normal hormis une TA mm Hg.

Bilan biologique normal.

Evolution favorable sans anomalies électriques.

A part le lavage gastrique, pas de thérapeutique.

Observation n° 39 - (n° 10611)

Hospitalisation pour une intoxication associant 4cps
de Gardenal (R) à 20 = 80 cps et 4 cps de Tofranil à 50
soit 200 mg.

Examen clinique normal. Pas de complications cardiovasculaires.

Evolution favorable.

Imipramine sang : 2,3mg/l
urines : 1,3mg/l

Observation n° 40 - (n° 9256)

Il s'agit d'une femme de 55 ans adressée dans le service pour une intoxication polymédicamenteuse associant Tofranil^(R) et Barbituriques (doses non sues) le 5.6.1967, à 13 heures 30.

L'examen montrait un coma profond chiffré à P₅R₃D₄V₂. Hypotonie musculaire, areflexie tendineuse, hypoventilation avec pauses respiratoires. Mydriase bilatérale.

Hypotension à 8,5/5 mm Hg avec un pouls irrégulier à 60/minute.

Intubation, ventilation artificielle, scope, lavage gastrique, plasmagel puis diurèse acide (arginine glucosé mannitol) tels étaient les éléments thérapeutiques pratiqués immédiatement.

L'ECG montrait un pouls à 60/minute et un QRS à 16/100e qui nécessitait du lactate de sodium.

Le bilan biologique montrait, outre une urée à 0,80, une acidose respiratoire avec P_H à 7,16 puis à 7,47 et un potassium à 5,5.

Du point de vue toxicologique : Barbitémie à 18mg/l.
Imipramine plasmatique 1,8mg/l.

Le 6.7.1967, réveil de la malade. Autonomie respiratoire. A noter que la nuit du 5 au 6.7.1967 a été marquée par un arrêt cardiaque de courte durée (quelques secondes).

Le 7.7.1967, trachéotomie en raison d'un tirage important avec cyanose - 8 à 39 - A l'auscultation discret encombrement bilatéral.

Le 9.6.1967, examen normal mais hyperthermie à 40°

Le 16.6.1967, hémorragies digestives avec phlébite. Décès le 17.6.1967 par embolie pulmonaire.

A noter les troubles de conduction en relation avec une hypoventilation respiratoire (PH à 7,16).

Observation n° 41 - (n° 11635)

Malade de 57 ans, hospitalisée dans le service le 22.6.1968 à 19h. 15 dans un état de conscience chiffré à $P_5R_3D_1V_1$.

Elle était amenée de Bourg-en Bresse, arrivée dans un coma profond chiffré $P_5R_3D_4V_1$, sans troubles respiratoires, mais TA à 23/11mm de Hg et pouls à 130. L'ECG montrait un: QRS à 10/100e.

Dans le service, hormis le coma, l'examen clinique était normal. Intubation, ventilation, diurèse neutre.

L'interrogatoire de la famille permettait de préciser l'ingestion de Tofranil^(R), Valium^(R), Theralène^(R), Sédatonyl^(R) et Mepronizine^(R) (doses non connues) confirmant le lavage.

Le bilan biologique était normal hormis un potassium à 3,5 meq.

Du point de vue toxicologique : Barbiturique urinaire + Imipramine urinaire +

Le 24.6.1968, après un coma de 36 heures, réveil de la malade (état de conscience P₃). L'examen note une areflexie osteotendineuse et raideur de nuque. 8 à 38°5 sans infection apparente. Tachycardie et TA à 21/8mm Hg.

Imipramine urinaire 0,20mg/l

Le 25.6.1968, état de conscience P₂. Présence de 2 ++ d'imipramine urinaire.

Le 27.6.1968, le problème toxicologique est réglé mais devant la raideur méningée, une PL est pratiquée qui montre une discrète hémorragie méningée.

Evolution favorable avec retour tensionnel à la normale.

Observation n° 42 - (n° 11819)

Il s'agit d'un homme de 68 ans, hospitalisé dans le service pour une intoxication polymédicamenteuse associant 5 gélules de Psychostyl^(R) (imipramine) et 20 comprimés de Binotal⁽⁵⁾ (amobarbital et secobarbital sodique).

A l'entrée, coma profond chiffré $P_5 R_3 D_2 V_1$.
Encombrement trachéobronchique. Réflexes ostéotendineux perçus,
myosis bilatéral, TA à 14/8 mm Hg avec un pouls à 80/minute.

Intubation, celog, diurèse neutre, lavage gastrique,
tels ont été les éléments thérapeutiques.

Evolution favorable sans complications electrocar-
diographiques. Bilan biologique normal.

Barbitémie à 5mg/l. Pas de taux d'imipramine.

Observations n° 43 à 50

Ces observations se caractérisent par des taux
d'imipramine faibles. Il en est de même pour les produits
associés si bien que ces intoxications n'ont qu'un intérêt
statistique.

N° 8007 - 8477 - 11257 - 11429 - 11473 - 11474 - 11682.

Au terme de cet exposé, on peut envisager certaines
statistiques d'ordre général concernant d'une part le sexe et
d'autre part les produits utilisés, résumés dans les tableaux
suivants :

Age	Imipramine associée		Imipramine pure	
	Nb	Pourcentage	Nb	Pourcentage
: 10-20 :	6	12%	: 11 :	22%
: 20-30 :	17	34%	: 12 :	24%
: 30-40 :	6	12%	: 11 :	22%
: 40-50 :	8	16%	: 10 :	20%
: 50-60 :	8	16%	: 3 :	6%
: 60-70 :	3	6%	: 3 :	6%
: 70.. :	0	0	: :	
: :	:		: :	
: :	:		: :	

	Imip. pure		Imip. associée	
:	:	:	:	:
: Hommes :	5	10%	: 14 :	28%
: Femmes :	45	90%	: 36 :	72%
: :	:		: :	

	Tofranil	Sumontil	Elavil	Pertofan	Ana	Laroxyl	Psychostyl	Barbit.	Pheno.	Tranqu.
Imipram.	29	6	4	5	3	2	1			
	58%	12%	8%	10%	6%	4%	2%			
Barbit.								20 40%		
Pheno.									27 54%	
Tranqu.										16 32%
Imip. pure	16 32%	22 44%	2 4%	1 2%	3 6%	2 4%	1 2%			

B - Après le détail des observations, nous avons ainsi subdivisé le chapitre suivant :

Après avoir envisagé le pronostic de ses associations, nous étudierons d'une part, les manifestations extra--cardiovasculaires touchant aussi bien la séméiologie que la biologie et, d'autre part, les manifestations cardiovasculaires : dans ce cas, plusieurs éventualités peuvent être envisagées, soit une potentialisation, soit un antagonisme et enfin, elles peuvent poser des problèmes thérapeutiques particuliers du fait de ces associations.

I - PRONOSTIC

Nous avons recueilli dans la littérature, diverses statistiques concernant les intoxications imipraminiques. Pour certaines d'entre elles le pronostic est nettement défavorable.

- Publication de 10 cas, en 1963, par ANGLADE et FRAILLON (54) avec un pourcentage de 30% de décès.

- Publication en 1964 et 1965 de 9 et 16 cas par CASTAING et BOURGEOIS (55,56) comportant au total un décès.

- Deux statistiques de 100 cas (1965-1966) par FREJAVILLE et GAULTIER (11,57) avec 18 et 20% de décès.

La lecture de leurs publications et les chiffres trouvés nous suggèrent deux observations :

a)- d'une part, le nombre relativement peu important des intoxications. Hormis les publications parisiennes portant sur 100 cas, les autres pourcentages ne portent que sur des nombres restreints, limitant ainsi leur valeur statistique.

b)- d'autre part, la plupart de ces observations comportent des intoxications polymédicamenteuses. En effet, outre l'imipramine, on y retrouve plusieurs familles médicamenteuses comportant entre autre barbituriques, neuroleptiques et tranquillisants.

Ces différences entre statistiques peuvent être imputés à de nombreux facteurs dont certains nous échappent, entre autre les modalités de recrutement (A Lyon, conception du tout venant, sans passage intermédiaire dans un service de réanimation).

Pour notre part, il est apparu rationnel de comparer nos pourcentages à ceux des intoxications mixtes : dans notre service, sur les quatre années qui nous intéressent (1965-68), le pourcentage des intoxications imipraminiques pures est de 4% (2 décès sur 47 observations) alors que celui des associations est de 12% (6 décès sur 50 observations).

Il n'est pas étonnant, à priori, qu'une association toxique soit plus péjorative qu'une intoxication pure. Cependant la toxicité de chacun des médicaments considérés séparément n'explique pas, à elle seule, une telle aggravation du pronostic. Par conséquent, deux questions se posent :

* ou bien l'association correspond à quelque chose de plus qu'une simple sommation. Le problème est de savoir s'il y a une véritable potentialisation.

* ou bien les gestes thérapeutiques posent des problèmes contradictoires.

Sur les 6 décès constatés, nous relevons un état de mort apparente à l'entrée par troubles de conduction, 3 complications pulmonaires, une observation marquée par des hémorragies digestives alors que le problème toxicologique était réglé et une défaillance mécanique (arrêt de l'Angström) n° 6-14-28-30-31-40.

Sur ces 6 observations, on retrouve, outre l'imipramine, 4 barbituriques, 2 phénothiazines, un CO et un alcool éthylique.

Etant donné les faibles pourcentages du CO (16ml/l) et de l'alcool éthylique (1,15g/litre), on peut les écarter dans l'explication de ces exitus.

Donc la mortalité apparaît très nettement supérieure avec les barbituriques car responsable de 4 décès sur 6.

En fait, on constate que sur ces 4 décès, 2 n'ont rien à voir avec l'intoxication (défaillance de l'angström et hémorragies digestives gravissimes) et ne peuvent être retenues dans la discussion toxicologique.

D'autre part, en ce qui concernent les phénotiazines, aussi fréquents dans les associations que les barbituriques (55% contre 40%), les taux retrouvés à l'occasion de leurs intoxications expliquent la gravité de celles-ci. Ce raisonnement ne peut être retenu à propos des associations de barbituriques car pour 2 observations, le taux d'imipramine est faible et, d'autre part, la quantité de barbituriques modérée (pronostic des barbituriques inférieur à 2%).

Il semble donc que ce nombre relativement important de morts ne soit pas fortuit.

Peut, en outre, se poser le problème de savoir s'il y a synergie toxique ou si les nécessités thérapeutiques entrent en contradiction.

Donc, au total, si l'on tient compte du pronostic des intoxications imipraminiques pures (4,2%) et des rectifications apportées pour les associations décédées, il en ressort que le pronostic des associations (8%) est nettement péjorative.

II - MANIFESTATIONS EXTRACARDIOVASCULAIRES

En dehors de la séméiologie cardiovasculaire, il est intéressant d'étudier l'influence de ces associations sur les autres manifestations que l'on peut subdiviser arbitrairement en cliniques et biologique.

a) - Cliniques

Etant donné que nous avons affaire, en grande majorité, à des médicaments du système nerveux, il paraît logique d'envisager successivement les troubles de conscience, les manifestations neurologiques et les manifestations respiratoires.

+ Troubles de conscience

En tenant compte de la classification de JOUVET et DECHAUME, 4 catégories peuvent être individualisées :

- * comas profonds caractérisés par des atteintes de la perceptivité, réactivité aspécifique, douleur voire les troubles végétatifs.

- * comas moyens, avec troubles de la perceptivité et réactivité.

- * légers avec des troubles de la perceptivité.

- * absence de comas

Sur les 50 observations, nous relevons :

. 17 comas profonds soit 34%

En ce qui concerne les dosages, nous tiendrons compte pour l'imipramine, de taux urinaires; en effet, le taux plasmatique remarquablement bas, suggère, d'une part une fixation tissulaire rapide, et d'autre part, une élimination urinaire importante d'où le choix des taux urinaires, reflet valable de l'intoxication imipraminique.

Du fait des difficultés techniques sanguines, nous tiendrons également compte, pour les phénothiazines et tranquillisants, de recherches urinaires appréciées en croix, ce qui limite l'importance de leurs intoxications.

Enfin, pour les barbituriques, ce sont les taux sanguins qui compteront car ils sont un reflet de l'intoxication barbiturique.

§ En ce qui concerne l'imipramine, les taux sont extrêmement variables puisque 10 dosages sont compris entre 0,20 et 56,40 mg/litre. De plus, un taux urinaire est négatif mais il existe un dosage sanguin? 4 taux sanguins et urinaires sont négatifs mais ils correspondent à des ingestions équivalentes à 1,250g, 870 et 750mg.

Enfin, deux dosages n'ont pas été effectués.

§ Parmi les produits associés, on note par ordre de fréquence :

1 - BARBITURIQUES (11 cas. Les taux sanguins sont compris entre 5 et 39 mg/l et une recherche, positive dans le sang à une croix.

Sur ces 11 intoxications on relève 5 barbituriques à action rapide, 3 à action lente, 1 à action moyenne et 2 ne sont pas sus.

Sur ces 11 observations, on retrouve, dans 5 cas, la seule association barbiturique-imipramine (II). Les autres comportent en plus, des phénothiazines (6 fois) un CO et IMAO (1 fois)

2 - PHENOTHIAZINES (11 fois). Les recherches sanguines et urinaires ont été négatives dans 5 cas. Par contre, on retrouve 3 taux supérieurs à 1 gramme, 2 sont compris entre 500 mg et 1 gramme et 1 taux est inférieur à 500 mg.

Sur ces 11 observations, nous retrouvons, dans 3 cas, une association phénothiazines-imipramine (I). Les autres intoxications comportent, en plus, des barbituriques (6 fois) des tranquillisants (3 fois) et 2 CO.

3 - TRANQUILLISANTS (3 cas), tous associés à d'autres médicaments.

4 - CO (2 cas)

5 - IMAO (2 cas)

.10 comas moyens soit 20 %.

§ En ce qui concerne l'imipramine, on note 5 taux urinaires compris entre 0,40 et 4,46 mg/litre, un taux urinaire est perçu à +++, 3 taux sont négatifs et un taux n'est pas su.

§ Parmi les produits associés, on relève la présence en ordre de fréquence décroissante.

1 - PHENOTHIAZINES (6 cas). Les taux urinaires étaient les suivants : 3 taux perçus à +++, un taux à ++, un taux à ++, et un taux était négatif.

Parmi ces 6 intoxications, on relève 4 fois l'association phénothiazines-imipramine (I) et dans 2 observations, on retrouve, en plus, des barbituriques.

2 - BARBITURIQUES (4 fois). 3 taux sanguins sont inférieurs à 10 mg/litre et 1 taux est négatif.

Sur ces 4 observations, on ne retrouve qu'une fois l'association barbiturique-imipramine (II). Dans les 3 autres intoxications, on note, en plus, des phénothiazines.

3 - TRANQUILLISANTS (3 cas) . Les quantités ingérées avoisinent 8 grammes.

• 5 comas légers soit 10 %.

1- Les taux imipraminiques sont faibles puisqu'1 taux est à 0,47 mg/l, 1 taux perçu à ++, 2 taux négatifs et un résultat n'est pas communiqué.

2- Les produits associés sont les mêmes que précédemment mais les taux trouvés sont très faibles. (2 phénothiazines (I), 2 barbituriques (II), 2 tranquillisants)

• 18 absences de comas soit 36 %.

1 - Les taux imipraminiques sont extrêmement variables puisque 3 taux urinaires sont compris entre 1,7 et 5,81 mg/litre, 1 taux sanguin à 0,05 mg/litre, 1 taux urinaire à ++, et les autres taux sont négatifs.

2 - Parmi les produits associés, on retrouve les phénothiazines (+ dans les urines ou taux négatifs) les barbituriques et les tranquillisants.

Il en ressort que nous avons affaire à 2 substances pharmacologiques ou thérapeutiques considérées comme antagonistes. En effet l'une est analeptique et les produits qui lui sont associés sont des déprimeurs à des degrés divers puisque les uns sont des hypnotiques et les autres, des sédatifs soit majeurs, soit mineurs.

Ceci est vrai aux doses thérapeutiques. En est-il de même aux doses toxiques ?

Certes l'imipramine peut donner, à doses massives un coma léger ; or nos observations correspondent le plus souvent à des intoxications modérées se caractérisant par une simple obnubilation entrecoupée d'agitation, de myoclonies et de convulsions.

Les autres substances confirment, aux doses toxiques, les propriétés constatées aux doses thérapeutiques puisque toutes, considérées isolément, sont responsables de comas

calmes, hypotonique, à l'exclusion, il est vrai, des phénothiazines.

L'analyse de nos observations nous a montré que la note dépressive dominait largement et ce, quelles que soient les doses d'imipramine associées et le type de dépresseur.

Donc, il n'y a aucune corrélation entre la profondeur du coma et l'importance de l'imipramine dans les intoxications.

S'il y a une corrélation, il faut la chercher ailleurs :

- soit dans la nature du toxique associé.

Il ne nous a pas semblé que l'intensité des dépressions de l'état de conscience était modifiée par l'élément imipramine dans nos intoxications puisque, quelle que soit la proportion de cette substance par rapport aux autres toxiques, nous avons retrouvé la hiérarchie classique des des hypnotiques, Barbituriques, sédatifs majeurs; Phenotiazines, sédatifs mineurs, tranquillisants. Tant qu'il y a des barbituriques dans le sang, nous avons des troubles de conscience, pour l'imipramine, non.

- soit dans la dose des produits associés.

En plus, pour mieux se rendre compte de l'importance des associations sur les troubles de conscience, nous avons établi un parallèle sous forme de tableaux entre les intoxications imipramine pures et les intoxications associées; l'étude des intoxications imipraminiques ayant été faite sur 50 observations. Les schémas se retrouveront pour toutes nos conclusions.

Doses ingérés		Nbre de cas d'imip.ass	Nbre de cas d'imip. pure
5g		3	1
4g	5g	0	1
3g	4g	2	1
2g	3g	7	7
1g	2g	9	12
500mg	1g	3	3
200mg	500mg	10	23
non sus		16	2

Comas	Imipramine						Barbitur.			Pheno	Tranq	Age					Sexe		
	Tof	Elav	Sur	Larox	Anat	Psych			non sus			10-20	20-30	30-40	40-50	+50	H	F	
Profonds	12		1	1	1	1	2	4	2	4	10	5	1	3	2	3	5	5	10
Moyens	4	1	1							1	5	2	1	1	1	1	2	1	5
Légers	6	2	1		1			1		3	4	2		3	1	1	1	2	5
Nuls	8		3				5			3	4	2	3	5	3	4	2	3	14

Produits	Intubation	Respiration assistée
Imipramine pure - 50 cas -	8	5
Imipramine associée - 50 cas -	23 + 2 essais	17
Barbituriques	10 + 1 essai	9
Phéno	7 + 1 essai	4
Tranquillisant	5	5
CO	2	2

A noter qu'à trois reprises, il faut signaler une triple association, imipramine - barbiturique - co et imipramine - phéno - tranquillisant.

En conclusion :

Les intoxications se comportent sur le système nerveux central comme s'ils n'y avaient que des dépresseurs et cette séméiologie n'est pas modifiée par l'imipramine, théoriquement antagoniste.

En somme, rien n'attire l'attention sur la présence d'imipramine.

* MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Ayant tenu compte des propriétés pharmacologiques des différents produits, nous avons subdivisé arbitrairement notre paragraphe en hypertonie, hypotonies et troubles sensoriels.

• 7 Hypertonies - soit 14 % -

Les taux d'imipramine sont très variables puisque les dosages sont compris entre 1 et 54,50 mg/litre. Les associations sont particulièrement caractéristiques dans la mesure où l'on retrouve une majorité de Phénothiazines (5 cas sur 7). En outre on relève la présence de Tranquillisants (1 fois), de CO (1 cas) et de Barbituriques (1 cas) (action lente).

• 8 Hypotonies - soit 16 % -

Les taux d'imipramine sont, également très variables puisque les dosages sont compris entre 1 et 56,40 mg/litre.

Là par contre, nous retrouvons une majorité de Barbituriques (7 cas sur 8). On y retrouve de même des Phénothiazines (2 fois mais toutes 2 associées aux barbituriques) et les Tranquillisants (1 cas).

• 3 Troubles sensoriels (58) - soit 6 % - (2 de la sphère auditive et une de la sphère de la vision)

On relève deux fois sur trois des Phénothiazines et un Tranquillisant alors que les taux d'imipramine sont très variables.

Produits	Hypertonie Convulsions	Hypotonie	Troubles sensoriels
Imipramine pure	9		
Imipramine associée.	7	8	3
Barbituri- ques.	1	7	
Phénothiazi- nes.	5	2	2
Tranquil- lisants.	1	1	1
CO	1		

A noter qu'à plusieurs reprises, on retrouve des triples associations imipramine-phénothiazines-barbituriques.

* L'un des symptômes classiques des intoxications imipraminiques est représenté par l'hypertonie neuromusculaire; aussi n'est-il pas étonnant de retrouver dans la moitié des cas environ, une séméiologie neurologique. A fortiori, pouvait-on l'attendre lorsque l'imipramine est associée aux phénothiazines, également responsables d'une hypertonie et présentes 5 fois sur 7.

* L'autre moitié, cependant, présente une hypotonie coïncidant, dans la totalité des cas, avec une association comportant 7 fois sur 8 des barbituriques et 1 fois sur 8 des tranquillisants. Il nous paraît intéressant de souligner la prépondérance que prennent sur ce point particulier de la séméiologie, ces dernières substances car l'apparition de l'hypotonie qu'on leur attribue n'est pas entravée par la présence de la substance antagoniste que représente l'imipramine.

Cet antagonisme est d'autant plus digne d'attention qu'elle s'observe de façon constante non seulement vis à vis de l'imipramine mais également lors de l'association synergique phénothiazines-imipramine puisque 2 associations étaient présentes avec ces barbituriques.

* Quant à l'existence des troubles sensoriels, 3 observations seulement ne nous ont pas permis de constater une éventuelle altération de ces différentes fonctions.

Au total, cliniquement, les barbituriques camouflent les signes propres des phenothiazines en ce domaine, et ceci est également valable pour l'imipramine, même à des doses élevées.

+ MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

Etant donné que nous avons affaire à des intoxications aiguës, nous avons relevé, sur les 50 observations, 21 hypoventilations, soit 42%, dont 11 s'accompagnent d'encombrements 4 encombrements isolés soit 8% et 24 respirations normales soit 50%.

- 21 hypoventilations (42%)

1 - En ce qui concerne l'imipramine, les taux sont extrêmement variables puisque 8 dosages sont compris entre 0,20 et 56,40mg/l.

En outre, on note 2 taux sanguins à 1 140 et 1,8mg/l, 2 taux perçus à +, 4 dosages négatifs (quantitéq absorbées variant entre 500 mg et 2 grammes), enfin 5 taux ne sont pas sus.

2 - Associés à l'imipramine, on note par ordre de fréquence décroissante :

* BARBITURIQUES (12 cas). Les taux sont très variables, oscillant entre 5 et 39 mg/l. Deux dosages sont perçus à ++ et + et un taux n'est pas su.

* PHENOTHIAZINES (10 fois) dont 3 taux se sont révélés négatifs dans le sang et les urines, les autres dosages étant perçus entre ++++ et +.

* TRANQUILLISANTS (3 cas) dont les quantités ingérées avoisinent 8 grammes.

* CO (2 cas) dont les taux étaient de 44,4 et 16mg/l.

- 4 encombrements (8%) .

Dans ces observations, les taux d'imipramine et de produits associés sont moindres que précédemment.

- 24 respirations normales (50%)

Les doses d'imipramine sont en général, équivalentes à celles trouvées précédemment; par contre, les produits associés correspondent à des taux infimes.

1°) L'imipramine n'a pratiquement pas d'influence respiratoire mais par contre les substances associées le sont toutes à des degrés divers et au premier chef les barbituriques (12 cas dans la moitié des observations).

2°) Le fait que, lorsque les produits associés en quantité négligeable n'entraînent aucune manifestation respiratoire et qu'au contraire, ceux-ci se développent dans la mesure où les mêmes produits entrent en proportion importante dans l'association, nous amène à penser que ce sont bien eux qui sont les seuls facteurs de ces troubles respiratoires, rejoignant les conclusions que nous avaient suggéré l'étude des troubles de conscience.

Nous avons, en effet, retrouvé lors de ces troubles respiratoires, tous les comas profonds; les données pharmacologiques attestent par ailleurs que les substances dépressives de la conscience le sont, toujours dans une certaine mesure, des centres respiratoires.

Donc, manifestations respiratoires parallèles à l'influence des produits associés, donc à la profondeur du coma.

Produits	Hypoventilations	Encombrement	Respiration normale
Imipramine associée (50 cas)	21	4	25
Barbituriques	12	4	
Phenothiazines	10	3	
Tranquillisants	3		
CO	2		

A noter des associations phenothiazines barbituriques (3) phenothiazines CO (1 cas) et barbituriques CO (1 cas).

b) Biologiques

Etant donné que nous avons affaire, d'une part, à des intoxications aiguës et d'autre part, à des médicaments du système nerveux, nous avons étudié tout particulièrement le retentissement sur l'équilibre acidobasique, le potassium et l'azotémie.

1 - EQUILIBRE ACIDOBASIQUE -

Sur les 50 observations, nous avons relevé 7 modifications de l'équilibre acidobasique soit 14% se subdivisant en acidoses respiratoires (5 cas) et deux alcaloses respiratoires.

Il faut noter que ces 7 observations correspondent toutes à des comas profonds; les taux d'imipramine sont également très variables, variant entre 1 et 56,40mg/l.

Quant aux produits associés, nous retrouvons 6 fois sur 7 des BARBITURIQUES (dont 4 associés aux phénothiazines) 5 PHÉNOTHIAZINES (dont 1 pur) et 2 TRANQUILLISANTS.

Dans 14% des cas seulement, des altérations ont été observées et parmi elles, une majorité d'acidoses respiratoires non étonnantes chez des malades en état de coma profond et de dépression respiratoire.

Deux alcaloses de types respiratoires, par ailleurs, peuvent être imputées avec certitude à une surventilation due à la prothèse respiratoire.

Les modifications acidobasiques étaient, exclusivement, d'origines respiratoires, rares, et cette rareté même n'est pas étonnante compte tenu de la rapidité des moyens de réanimation respiratoire .

Ces acidoses ont été observées en majorité avec les barbituriques dont nous avons déjà évoqué l'action respiratoire dépressive bien connue. Donc : parallélisme entre les modifications de l'équilibre acidobasique et les produits associés donc à l'intensité du coma.

2 - POTASSIUM -

Sur 50 observations, nous avons relevé 15 hypokaliémies soit 30% (on admet comme hypokaliémies, toute valeur supérieure ou égale à 3,5).

En ce qui concerne l'imipramine, les taux sont, en général, modérés, puisqu'ils ne dépassent pas 4mg/l.

Quant aux produits associés, on relève par ordre de fréquence décroissante :

* PHENOTHIAZINES (10 cas). Sur ces 10 observations, on relève dans 7 cas soit une association avec les barbituriques, soit avec les tranquillisants.

* BARBITURIQUES (8 cas) tous associés aux phenothiazines.

* TRANQUILLISANTS (3 cas).

* CO (1 fois) CORTICOIDES (1 fois).

Nous avons retrouvé dans un nombre non négligeable d'observations, des hypokaliémies. La présence d'une telle anomalie constatée au cours d'intoxication imipraminique (LARCAN A. (59) réunion nationale de centres de poisons - sept. 1968 - sous presse) n'a pas encore fait l'objet d'études statistiques suffisantes et dans ces conditions, il nous est apparu impossible d'y déceler une éventuelle influence des produits associés. Celles-ci pourraient être évoquées à propos des barbituriques dont le traitement consiste en une alcalinisation elle-même génératrice d'hypokaliémies.

En fait, une telle thérapeutique n'a pas été réalisée dans la majorité des cas que nous avons relevés.

3 - AZOTEMIES -

Nous avons noté, sur les 50 observations, 3 azotémies soit 6%.

Dans ces 3 observations, nous avons relevé des troubles de l'hémodynamique en même temps que nous avons affaire à des comas profonds.

Leur interprétation n'est pas claire en dehors d'une observation : coïncidence avec un collapsus susceptible d'avoir engendré une insuffisance rénale fonctionnelle.

III - MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES

Représentant l'intérêt primordial de ce travail, ces manifestations ont pu être subdivisées, par ordre de gravité croissante, en troubles tensionnels, troubles de l'excitabilité et troubles de conduction.

a) Troubles tensionnels

Nous avons relevé sur les 50 observations, 21 hypotensions dont 5 collapsus soit 42%, 3 hypertensions soit 6% et 26 normotensions soit 52%. Il faut rappeler que par hypotension on entend toute tension inférieure ou égale à 10.

1 -HYPOTENSIONS (42%)

En ce qui concerne l'imipramine, les taux urinaires sont extrêmement variables puisqu'à côté de dosages élevés (56,40; 54,60mg/l) des taux négatifs sont également retrouvés.

Pour les produits associés, on note, par ordre de fréquence décroissante, la présence de

- Phenothiazines (11 cas)

Il faut tenir compte du taux d'imipramine, de l'importance de l'hypotension et de l'âge. Ainsi sur les 11 observations

3 taux sont entièrement négatifs; les autres se subdivisent ainsi :

taux urinaires Pheno	+++	+++	+	+++	+	++	+++	++++
taux imipramine	++(urines)	1,03	+	+	0	+	0	54,5
TA mm de Hg	7,5	9,5	9,5	9	9,5	10	8,5	CCV

- Barbituriques (7 cas)

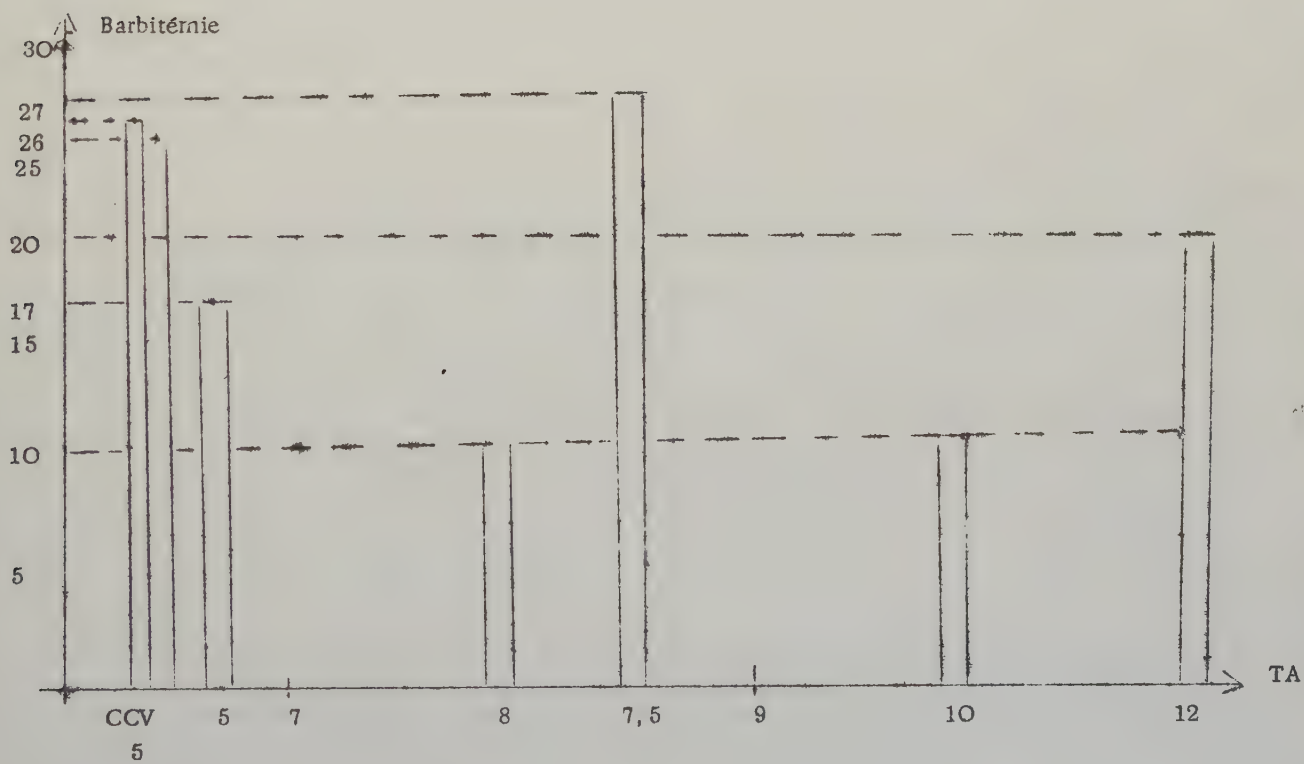
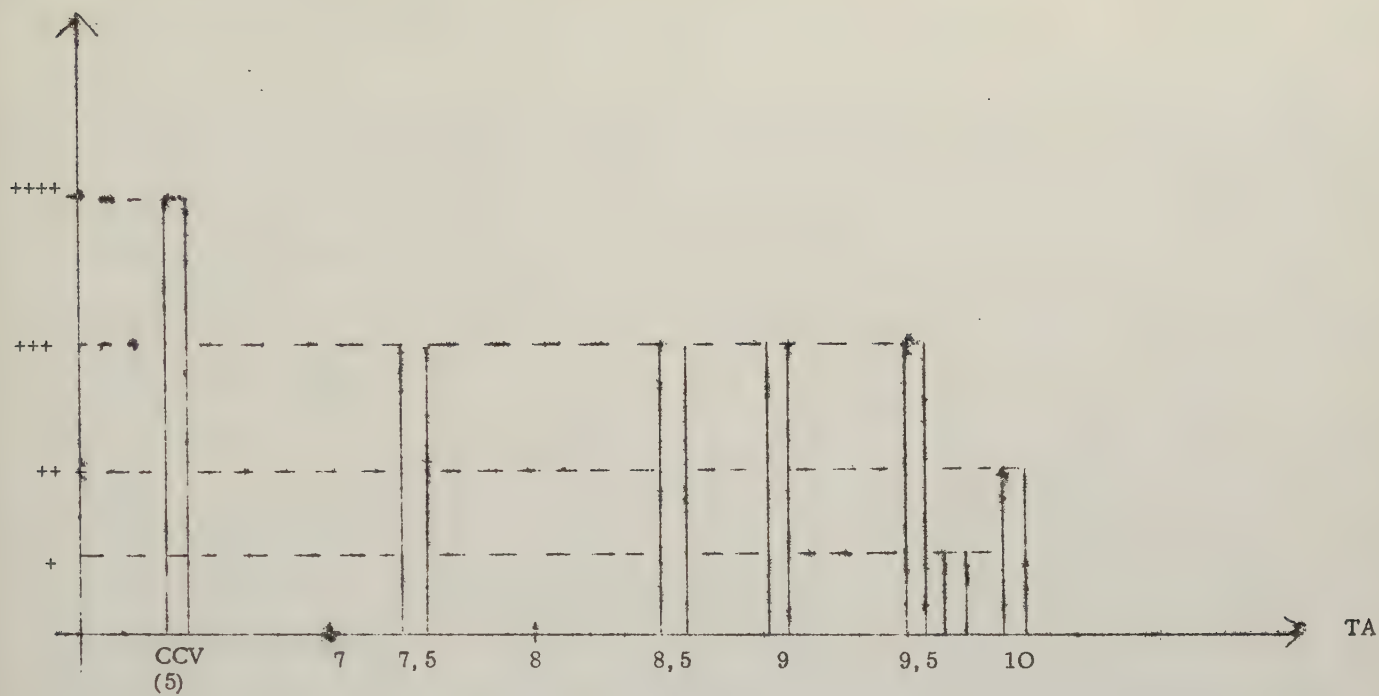
En tenant compte des critères précédemment retenus pour les phénothiazines, on constate que les taux sanguins sont voisins de 20mg/l.

taux sanguins (barbitémie)	: 17	: 20	: 10	: 27	: 26	: 28	: ++
taux imipramine	: 56,4	: non su	: +	: 0	: 0	: 1,8 (sg)	: non su
TA mm de Hg	: 5	: 12 TA norm. 18	: 10	: CCV	: CCV	: 8,5	: 8
Age	: 36	: 55	: 42	: 64	: 30	: 55	: 19

Sur ces intoxications, 4 observations ne comportent que l'association imipramine-barbiturique; les 2 autres étant associées au CO et phénothiazines.

- Tranquillisants (3 cas) responsables d'une hypotension d'intensité moyenne (8 - 8,5 - 8,5) et ceci pour des taux urinaires d'imipramine variant autour de 2 mg/l.

Phenothiazines urinaires



Produits	TA Stable	Hypertensions	Hypotensions + CCV
Imipramine pure: 50 cas	32	3	15
Imipramine ass: 50 cas	26	3	21
Barbituriques		1	7
Phenothiazines		3	11
Tranquillisants			3
CO			2

A noter, à plusieurs reprises, des triples associations imipramine barbiturique phenothiazines; phenothiazines CO phenotranquillisants et barbituriques CO.

Il est admis que l'hypotension d'origine imipraminique est due à une action cardiaque prépondérante et que les signes électrocardiographiques associés attestent bien le tropisme cardiaque préférentiel de cette drogue.

Il nous paraît donc nécessaire de mettre à part les observations dans lesquelles les hypotensions coïncident avec

un trouble de l'électrogénèse (troubles de conduction ou troubles du rythme) et ceci en l'absence de modifications acido-basiques d'origine anoxique qui compromettraient le raisonnement.

Dans ce cadre, deux observations ont été relevées à propos desquelles l'éventuelle association à d'autres toxiques ne semble pas interférer avec les données classiques.

En ce qui concerne les autres, leur répartition en fonction des toxiques associés se fait de la façon suivante : (voir les tableaux a et b)

Il nous paraît intéressant de remarquer que trois de ces hypotensions coïncident avec une acidose respiratoire notable, toutes trois à l'occasion d'une intoxication barbiturique associée, éléments évidents de dépression respiratoire.

Un premier mécanisme possible est représenté par l'action vasodilatatrice des phenothiazines qui ne peut que majorer au niveau de la pression artérielle, l'éventuelle influence cardiodépressive de l'association toxique. Cette action vasodilatatrice que l'on reconnaît aux médicaments sédatifs, parmi les neuroleptiques, les phenothiazines possèdent cette propriété de même que les tranquillisants.

Une telle action n'est actuellement pas reconnue à propos des barbituriques.

Dans le groupe de malades que nous avons observé, l'éventuelle responsabilité d'un facteur anoxique d'origine

respiratoire (qui pourrait être envisagé si celle-ci n'était pas corrigée) ne peut être retenue puisque, dans tous les cas, une ventilation assistée a été assurée d'emblée.

Il apparaît donc que la majoration des hypotensions au cours de telles associations relève selon toute vraisemblance et à défaut d'action vasoplégique, d'un effet cardio-dépresseur direct d'origine barbiturique.

Au total, si 2 des hypotensions observées peuvent être mises sous le compte exclusif de l'imipramine, toutes les autres apparaissent en relation avec l'association toxique en l'absence de modifications électrocardiographiques spécifiques que ce soit par le biais d'une anoxie d'origine respiratoire (barbituriques) ou par celui d'une vasoplégie d'origine toxique (phenothiazines et tranquillisants).

2 - Hypertensions (6%)

On note trois observations se manifestant par une hypertension à 16, 18 et 23. Dans ces trois intoxications les taux urinaires imipraminiques sont négatifs et l'on retrouve dans ces trois associations, des phenothiazines (2 pure, l'un associé aux barbituriques).

Les hypotensions que nous avons observées l'ont toutes été à l'occasion d'intoxications comportant des doses faibles d'imipramine et d'autre part à la phase initiale des intoxications.

Leur existence trouve une explication simple avec les propriétés cardio-stimulantes de l'imipramine à de telles doses, les quantités de produits associés impliqués apparaissent par ailleurs insuffisantes dans au moins 3 cas sur 17 pour modifier un tel effet.

3 - Normotensions (52%)

On constate que :

- les taux d'imipramine sont nettement inférieurs puisque 10 taux sont négatifs et les autres tournent autour de 2mg/l.
- les produits associés sont identiques aux précédents mais là aussi, les taux sont moindres.
- enfin, on ne relève aucun coma lors de ces intoxications.

Nous avons affaire à des intoxications imipraminiques modérées, vraisemblablement incapables d'entraîner un collapsus cardiaque à elles-seules. D'autre part, les produits associés sont peu importants.

Cette notion est confirmée, sur le plan clinique par l'absence de comas donc aucune raison théorique pour observer une modification tensionnelle.

b) TROUBLES DE L'EXCITABILITE -

Sur les 50 observations, nous ne relevons que 14 tachycardies, soit 26% (nous ne considérons que les tachycardies sinusales, les observations actuelles ne comportent aucuns troubles rythmiques caractéristiques).

* En ce qui concerne l'imipramine, les taux urinaires, quoique très variable, sont en général assez faibles puisque l'élimination urinaire n'est jamais supérieure à 6mg/l et 2 taux sont négatifs.

* On relève la présence, en ce qui concerne les produits associés, par ordre de fréquence, de :

- PHENOTHIAZINES (9 cas). Un taux urinaire est négatif, les autres taux sont perçus à +++ (4 cas) ++ (1 cas) et + (2 cas).

4 intoxications sont pures, 5 associées (3 aux barbituriques, 1 au tranquillisant et 1 au CO).

- BARBITURIQUES (3 cas) dont les taux sanguins sont de 15, 20 et 27 mg/l. Ils sont tous associés aux phenothiazines.

- TRANQUILLISANTS (5 cas)

- CO (1 cas)

Dans les troubles de l'excitabilité, il n'y a jamais de rythmes ectopiques ce qui est habituellement le fait des intoxications sévères.

Dans tous les cas, nous avons affaire à des tachycardies sinusales qui rentrent dans le cadre de stimulation cardiaque et ceci pour des doses faibles ; en effet, l'élimination urinaire confirme bien cette impression.

Cette tachycardie avait d'autant plus de chance d'être observée qu'elle a, dans tous les cas (100 %), été relevée au cours d'association comportant des substances vasodilatrices susceptibles d'engendrer une tachycardie réactionnelle c'est-à-dire 9 phénothiazines et 5 tranquillisants.

La présence éventuelle de barbituriques en plus n'a pas modifié cette constatation dans la mesure où ces barbituriques étaient associés aux phénothiazines.

Cette constatation n'a jamais été faite quand les taux d'imipramine ont été élevés.

c) TROUBLES DE CONDUCTION -

Sur les 50 observations, on relève la présence de 11 troubles de conduction soit 22 %.

En ce qui concerne l'imipramine, les taux urinaires sont variables puisque 2 taux sont supérieurs à 50 mg/litre, 3 taux compris entre 1 et 7 mg/litre, 2 taux perçus à + et ++, un taux négatif mais avec un taux sanguin à 1,140 mg/litre, 1 taux négatif et 2 non sus.

On relève, parmi les produits associés, la présence de :

- BARBITURIQUES (6 cas) dont les taux sont compris entre 17 et 39 mg/litre.

- PHENOTHIAZINES (5 cas) dont les taux sont compris entre ++ et ++++.

- TRANQUILLISANTS (1 cas), CO (1 cas), CORTICOIDES (1 cas)

Dans la majorité des cas, les troubles se manifestent le plus souvent par de simples élargissements du complexe ventriculaire et dans 2 cas on retrouve un bloc complet et un B B D.

Sur 11 troubles de conduction, il y en a 5 qui ne posent pas tellement de problèmes en ce sens qu'il y en a 2 qui présentent un taux d'imipramine suffisant en soi pour les déterminer (Taux urinaires supérieurs à 50 mg/litre) et d'autre part, il existe 3 anoxies sévères susceptibles d'engendrer un tel trouble au niveau du myocarde, concomitant avec une acidose respiratoire. (A noter que pour deux d'entre elles, les troubles ont régressé spontanément et que les taux imipraminiques sont infimes)

Par contre, 3 observations posent des problèmes difficilement explicables car elles comportent toutes 3 des doses d'imipramine faibles peu compatibles avec un trouble de conduction mais il est à noter que, toutes 3 ont comporté une alcalinisation bicarbonatée justifiée par la présence de barbituriques.

Sur ces 3 observations, 2 troubles sont survenus assez rapidement après perfusion bicarbonatée mais le 3ème est survenu 4 jours après le traitement alcalinisant.

Il est difficile de retenir l'hypothèse selon laquelle l'alcalose peut entraîner une diminution de l'élimination imipraminique et comme conséquence une plus grande fréquence des troubles de conduction d'autant que le bilan biologique ne permet pas de retenir d'alcalose.

D'autre part, ceci paraît entrer en contradiction avec l'interprétation que l'on donne de l'action du lactate sur les troubles de conduction par le biais de l'alcalose.

Enfin, pour les 3 dernières intoxications, nous avons affaire à des intoxications minimales (taux urinaires faibles et négatifs) avec des troubles de conduction limités (10 à 12% de seconde).

Ainsi, parmi tous ces troubles de conduction, une bonne partie s'explique d'elle-même par les taux élevés et par l'anoxie myocardique (hypothèse très controversée) et parmi ceux qui restent en suspens, il y a 3 alcalinisations qui sont en opposition au traitement de l'intoxication imipraminique.

Produits	Fréquence	Commande sinusale	Tr cond intra P	A PR	Tr de cond QRS	BBD	Vent.	Arrêt
Imipramine pure(50cas)	16	50	2	4	9	4	6	3
Imipramine associée (50cas)	14	50			10	2	1	2
Barbitu riques	3				7		1	1
Phenobarbital	9				7	1	1	2
Tranquillisants	5				3	1		
C O	1							

A noter également des triples associations.

---oooOooo---

C O N C L U S I O N S

---oo0oo---

I/- L'objet de ce travail est l'étude de l'influence que peuvent posséder certains dépresseurs du système nerveux central (Barbituriques, phénothiazines et tranquillisants en particulier) sur les manifestations, en particulier cardiovasculaires, engendrées par l'imipramine, lors d'intoxications aiguës.

II/- Cette étude a été réalisée au CENTRE DE PATHOLOGIE TOXIQUE de l'Hôpital Edouard Herriot (Professeur Louis ROCHE); elle repose sur une centaine d'observations (50 intoxications pures et 50 intoxications associées permettant aussi une étude comparée).

III/- Il est apparu possible de mettre en évidence :

a) Du point de vue pronostique, l'addition des dépresseurs du système nerveux central, aggrave considérablement le pronostic de l'intoxication imipraminique puisque la mortalité en est doublée.

b) En outre leur présence entraîne :

- d'une part, une majoration des troubles de conscience aussi bien en fréquence qu'en intensité avec, en corrélation, un accroissement des manifestations respiratoires.

- d'autre part, l'association à un barbiturique, en ce qui concerne le tonus musculaire, entraîne presque toujours l'apparition d'une hypotonie.

Au total, ces manifestations sont retrouvées à l'occasion des intoxications mixtes et susceptibles de camoufler la séméiologie propre de l'intoxication imipraminique.

c) En outre, du point de vue cardiovasculaire, les associations ont paru être un facteur d'aggravation de l'intoxication imipraminique.

En effet, on observe une potentialisation sensible non pas tellement sur la fréquence que sur l'importance de ces hypotensions et dans ce cadre, les barbituriques ont un rôle primordial. Les tranquillisants et phénothiazines ayant un rôle urinaire.

Par contre, pas de différence notable pour les troubles de l'excitabilité.

Les troubles de conduction, par contre, s'observent plus souvent.

Aucune explication n'a paru réellement satisfaisante (entre autres celle de l'anoxie); dans quelques cas peut être discuté le rôle de la thérapeutique alcalinisante, le nombre relativement restreint de cas ne permet pas d'éliminer une coïncidence fortuite.

Cependant, le choix de la thérapeutique ne peut la méconnaître quand on se trouve dans l'alternative suivante : épurer l'élément barbiturique par alcalinisation au risque de révéler la toxicité cardiaque de l'imipramine associée. Il s'agit là d'un problème d'appréciation personnelle auquel peut seul répondre la thérapeutique.

Le Président de la Thèse :

Pr. Louis ROCHE

VU et permis d'imprimer

LYON, le 20 novembre 1968

VU, le Doyen :

J.F. CIER

Le Recteur, Président du Conseil
de l'Université :

P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

---oooOooo---

- 1 - DELAY-DENICKER P.-ROPERT : Compte rendu du LVI^e congré de psychiatrie et de neurologie. Langue Française : 765-767, 1958.
- 2 - LOVELESS AH et AL : Brit. J. Pharmacol. Août 1965, 25, 158-70.
- 3 - LAMBERT PA - REVOL. Classification des Neuroleptiques. Laval Méd. 37-956-967 Novembre 1966.
- 4 - VOGELWEITH Cl. : Contribution à l'étude des troubles électrocardiographiques observés dans l'intoxication barbiturique. Thèse médecine Strasbourg 1958 n° 7.
- 5 - KUHN R. : Weber die behandlung depressives zusbene mit einen imino-dibenzylderivat. Schweiz. med. Wschr. 1957, 87, 35-36
- 6 - SCHINDLER W. Derivatives of iminodibenzyl. Helv. Chim. Acta 1960, 35-43
- 7 - HERMANN B. and PULVER R. : Der stoffwediesel der psychopharmakaus tofranil Arch. Int. Pharmacodynamie 1960 126, 454.
- 8 - SULSER F. WATTS S. and BRODIE BB. : On the mecanism of antidepressant action of imipramin like drug. Ann. N.Y. Acad. Sciences 1962, 96-279.
- 9 - GILETTE J.R. DINGELL S.V. SULSER F. KUNTZMANN R. : Isolarion from rat brain of a metabolic product demesthylimipramine that mediates the antidepressant activity of imipramine. Experientia Basel 1961, 17-417.
- 10 - BECKELL M.H. and BAGGIOLINI M. : The metabolism of imipramin and its metabolites by rat liver microsomes biochen.
- 11 - FREJAVILLE - NICAISE - CHISTOFOROV - SRAER - GAULTIER : Etude statistique d'une centaine d'observations d'intoxications aiguës par les dérivés de l'imino-dibenzyl (tofranil, pertofran, surmontil) et ceux du dihydrobenzocycloheptadiène. Société méd. des Hôp. de Paris Juin 1965.
- 11 bis - FREJAVILLE J.P. NICAISE A.M. CHRISTOFOROV B. SRAER J.D. PEBAY PEYROULA.F. GAULTIER M. : Etude statistique d'une seconde centaine d'intoxications aiguës par les dérivés de l'imino-dibenzyle et ceux du dihydeocycloheptadiène. Soc. Méd. des Hôp. de Paris 117, 1966 n°12 1151-1175

- 12 - EVRBOUX J.C. : Effets cardiaques de l'imipramine et de ses dérivés (contribution expérimentale à l'étude de leur toxicité) Thèse Méd. LYON 1967.
- 13 - CHRISTIANSEN J. GRAM L.F. KOFOD B. RAFAELSEN J. : Imipramine metabomism in man. A study of urinary metabolites after administration of radioactive imipramine. Psychopharmacologia (Berlin) 11 : 255-64 - 4.8.67.
- 14 - RASMUSSEN J. : Poisoning by amitriptyline imipramine and nortriptylin Danish medical bull. 13 : 201-203 novembre 1966.
- 15 - BOISSIER J.R. et AL. : Activité antirésérpinique de l'imipramine, amitriptyline et leurs dérivés monodéméthylés chez la souris. Thérapie 21: 109-117 Janvier-Février 1966.
- 16 - DOMENJOZ et THEOBALD : Zur pharmacologie des tofranil. Archives Internationales pharmacodynamie 1959, 120 : 459-489.
- 17 - VERNIER - ALLEVA FR. HANSON - STONE CA. : Pharmacologic actions of amitriptyline, noradrénaline and imipramine - Fed. Proc. 1962, 21,419.
- 18 - HALWELL et Coll. : A comparison of imipramine, chlopromazine and related drugs in various tests autonomic functions and antagonism of reserpine. British journal pharmacology 1964, 23, 320-350.
- 19 - SIMON P. : revue de médecine de Paris Avril 1967, 567-571
- 20 - HOPPELER A. and Al. : Tofranil poisoning; Archives françaises de pédiatrie 23 : 1103-4 Novembre 1966
- 21 - BERNARDI D. JORI A. MORSELLI P. : Further effects of imipramine and its desmethyl derivative of the hypothermia induced by reserpine . J. Pharmac. pharmacologie 18, 278-282 Mai 1966.
- 22 - HANG J.O. et Al. : Suicidal attempt with imipramine. Nord Med. 75 : 210-2 - 24 février 1966.
- 23 - EDWARDS J. : Fatal imipramine overdosage. Med. J. Australian 1,839-40 14 mai 1966.
- 24 - COLIEZ H. - Essai de mise au point sur l'intoxication barbiturique aigue - Thèse médecine Paris 1958 n° 248.
- 25 - MOULINOUX C;. : Contribution à l'étude du traitement des intoxications barbituriques aiguës. Thèse médecine Clermond-Ferrand 1964 n° 3.
- 26 - BINET L. et STRUMZA - Coeur et anoxie. Communication à la Société de cardiologie 19.12.1937.
- 27 - BOLDRINI et SANTAGATI : Existe-t-il une influence du cytochrome C sur les variations électrocardiographiques. Clinique médicale et thérapeutique de Rome 1954.

- 28 - CAMPANA C. : Fisiopathologica e terapia dell intossicazione acuta da barbituria. - Il polochino 61; 1317-27 - 1954.
- 29 - HAYNAL E. und HELD R. : Insuffisance circulatoire à la suite d'intoxications par les barbituriques. Klin. Wochr. n° 28 35-36 1950
- 30 - KOHN R. - Scientific exhibit abbot laboratoires AM Meeting Atlantic City N.S. June 1937.
- 31 - KERGALL C. : Etude de 36 cas d'intoxications massives par l'imipramine Essais de déduction thérapeutique - Thèse Paris 1964.
- 32 - SUNSHINE P. SUMMERS J. : Amitriptyline poisoning American Journal of deases of duldrem 1963/106 n° 5 113-118.
- 33 - BROUSSOLLE
- 34 - JOURDAN
- 35 - RAMSAY T. : Survival after imipramine poisoning - Lancet 2 : 1308-9 16 décembre 1967
- 36 - LECOMTE J. - On the subject of some pharmacologic properties exated by the phenothiazine derivatives on the cardiovascular system of rat. Arch. Int pharmacodyn. 167 - 285-96 juin 1967.
- 37 - PELLET J. et Al. : Study of a series of 500 cases of poisoning by psycholeptics. Revue Lyon médical 14 : 427-447 - Mai 1965.
- 38 - DUPONTREUC Jacques : Contribution à l'étude analytique de la pheno-thiazine et de certains de ses dérivés. Thèse méd. Strasbourg 137-235/829-1963
- 39 - ROBINSON A.G. : Biotransformation in vitro undergo,e by phenothiazine derivatives in a liver preparation : J. Pharm. Pharmacol. 18 : 1932 Janv.66
- 40 - MORRIS R.W; - Effects of phenothiazines ou pentobarbital induced sleep in mice. Arch. Inter. de Pharmacodyn. 161 : 380-91 Juin 1966.
- 41 - CORLESS J.D. : Phenothiazine intoxication in children : SAMA 194 : 565-67 - Novembre 1965.
- 42 - FOURNIER
- 43 - KAMARAS I. : Poisoning by tranquilizees in childhood : Oro Helil. 108 : 122-4 25 juin 1967.
- 44 - STRAUSS As. S.R. : Coma from accidental phenothiazines ingestion. Clinique pédiatrei (Phila). 7 : 59-60. Janvier 1968.
- 45 - NEUMAN D. - Les tranquillisants.

- 46 - BOWERS H. : Dis. Nerv. Syst. 1960 : 21 (supplément 3) 20.
- 47 - BREITNER C. Dis. Nerv. Syst. 1960; 21 (supplément 3) 31.
- 48 - PICARD J.P. et POTTER Max : Intoxication barbiturique (problèmes posés à l'anesthésiologiste). Annuaire Anesthésie Française. Oct.Nov.Déc.65.
- 49 - JOHN G. SETTER; JOHN F. MAHER. GEORGE G. SCHREINER. - Barbiturate intoxication . Arch. Int. Méd. volume 117 Février 1966.
- 50 - DEROBERT Léon : Intoxications et maladies professionnelles - 899-915 Collection médicochirurgicale à révision annuelle.
- 52 - BOCKNER S. : Neurological symptoms with phenothiazines. S. Brit. Med. J. 5413 : 876 3 octobre 1964
- 53 - ROCHG L. EVREUX J.C. MOTIN J.
- 54 - ANGLADE- FRAILLON - DACHARY - RAILLON : 1963. Société médicopsychologique. Intoxication suraigue par ingestion massive d'imipramine 121,262.
- 55 - CASTAING R. et BOURGEOIS M. : Intoxications aiguës par l'imipramine. 16 observations : 1965.
- 56 - CASTAING R. - BOURGEOIS M. - CHEVAIS - CARDINAUD J.P. - Intoxication imipraminique. Journal médecine Bordeaux 599-601 - Avril 1964
- 57 - HUDGENS R.W. et Al. : Visual hallucinations with iminodibenzyl. JAMA : 198 : 199-200 30 octobre 1966.
- 58 - LARCAN A. : Réunion nationale des centres de poisons Paris - Septembre 1968 - Sous presse.

-----oooOoooo-----

